

N° d'ordre :

THÈSES

PRÉSENTÉES
A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

POUR OBTENIR LE
DIPLOME DE DOCTEUR-INGÉNIEUR

MICHÈLE RUDLER
INGÉNIEUR E.N.S.C.S.
ASSISTANTE A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE NANCY

PREMIÈRE THÈSE
STEROÏDES FLUORÉS

DEUXIÈME THÈSE
Proposition donnée par la Faculté

Soutenues le 29 Mars 1968, devant la Commission d'Examen :

M. A. HEROLD	<i>Président.</i>
M. J. NEEL	} <i>Examineurs.</i>
M. J. LEVISALLES	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551919_0016

N° d'ordre :

THÈSES

PRÉSENTÉES
A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

POUR OBTENIR LE
DIPLOME DE DOCTEUR-INGÉNIEUR

MICHÈLE RUDLER
INGÉNIEUR E.N.S.C.S.
ASSISTANTE A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE NANCY

PREMIÈRE THÈSE
STEROÏDES FLUORÉS

DEUXIÈME THÈSE
Proposition donnée par la Faculté

Soutenues le 29 Mars 1968, devant la Commission d'Examen :

M. A. HEROLD	Président.
M. J. NEEL	} Examineurs.
M. J. LEVISALLES	

UNIVERSITE DE NANCY - FACULTE DES SCIENCES

Doyen : M. AUBRY

Assesseur : M. GAY

Doyens honoraires : MM. CORNUBERT - DELSARTE - ROUBAULT

Professeurs honoraires : MM. RAYBAUD - LAFFITTE - LERAY -
JULY - LAPORTE - EICHHORN - GODEMENT - DUBREUIL - L. SCHWARTZ
DIEUDONNE - DE MALLEMANN - LONGCHAMBON - LETORT - DODE -
GAUTHIER - GOUDET - OLMER - CORNUBERT - CHAPELLE - GUERIN -
WAHL

Maîtres de conférences honoraires : MM. LIENHART - PIERRET

Professeurs

MM. DELSARTE	Analyse supérieure
ROUBAULT	Géologie
CHAPELLE	Mécanique rationnelle
VEILLET	Biologie animale
BARRIOL	Chimie théorique
BIZETTE	Physique
GUILLIEN	Electronique
GIBERT	Chimie Physique
LEGRAS	Mécanique rationnelle
BOLFA	Minéralogie
NICLAUSE	Chimie
FAIVRE	Physique appliquée
AUBRY	Chimie Minérale
COPPENS	Radiogéologie
DUVAL	Chimie
FRUHLING	Physique

HILLY	Géologie
LE GOFF	Génie chimique
SUHNER	Physique expérimentale
CHAPON	Chimie Biologique
HEROLD	Chimie minérale industrielle
SCHWARTZ B.	Exploitation minière
* MALAPRADE	Chimie
MANGENOT	Botanique
GAYET	Physiologie
HADNI	Physique
* BASTICK	Chimie
DUCHAUFOR	Pédologie
GARNIER	Agronomie
NEEL	Chimie Organique industrielle
BERNARD	Géologie appliquée
* CHAMPIER	Physique
* GAY	Chimie biologique
STEPHAN	Zoologie
* CONDE	Zoologie
* WERNER	Botanique
EYMARD	Calcul différentiel et intégral
LEVISALLES	Chimie organique
Mme HERVE	Méthodes mathématiques de la physique
FELDEN	Physique
* GOSSE	Mécanique physique
* DAVOINE	Physique (E.N.S.M.I.M.)
HORN	Physique 1er cycle
*Mme LUMER	Mathématiques
N...	Chimie biologique
N...	Mécanique appliquée

(* Professeur titulaire à titre personnel)

Maîtres de conférences

Mme BASTICK	Chimie P.C. Epinal
MM. GUDEFIN	Physique
ROCCI	Géologie
VUILLAUME	Psychophysiologie
FRENTZ	Biologie animale
MARI	Chimie (I.S.I.N.)
AUROUZE	Géologie
DEVIOT	Physique du solide
FLECHON	Physique P.C.
Mle HUET	Mathématiques C.B.G.
VIGNES	Métallurgie
BALESDENT	Thermodynamique chimique appliquée (E.N.S.I.C.)
BLAZY	Minéralogie appliquée (E.N.S.G.)
JANOT	Physique P.C. Epinal
JACQUIN	Pédologie et chimie agricoles
MAINARD	Physique M.P.
CACHAN	Entomologie appliquée (E.N.S.A.)
MARTIN	Chimie P.C.
PAULMIER	Mécanique expérimentale
PROTAS	Minéralogie
JOZEFOWICZ	Physico-chimie
JURAIN	Géologie C.B.G.
RIVAIL	Chimie appliquée (C.U.C.E.S.)
VILLERMAUX	Génie chimique
METCHE	Biochimie appliquée (brasserie)
PAIR	Mathématiques appliquées
BAUMANN	Physique d1er cycle
DURAND	Physique
GRANGE	Physique (I.S.I.N.)

N... Mécanique des fluides (I.S.I.N.)
N... Mécanique (I.S.I.N.)
N... Probabilités et statistiques
N... Mathématiques
N... Mathématiques P.C.
N... Mathématiques C.B.G.
N... Physiologie animale
N... Mathématiques M.P.
N... Exploitation minière (E.N.S.M.I.M.)

Secrétaire principal : C. CARON

A mes parents

A mon mari

A Monsieur le Professeur LEVISALLES

Qu'il trouve ici l'expression de ma
profonde reconnaissance. Je lui dois
le sujet de cette thèse et ma formation
de chercheur.

Je le remercie pour les conseils et les
encouragements qu'il m'a prodigués tout
au long de ce travail.

Je tiens à remercier
Messieurs les Professeurs :

A. HEROLD
et J. NEEL

pour avoir accepté de juger ce travail.

Ce travail a été effectué dans les laboratoires de l'Université de NANCY de 1964 à 1968.

Je tiens à exprimer mes remerciements :

- à la Direction de SCHERING CORPORATION pour son aide matérielle ;

- au Docteur H. RUDLER pour de fructueuses discussions ;

- au Docteur J.A. MARTIN pour la prise et la discussion des spectres de RMN du fluor ;

- A Mesdemoiselles M. MUNIER et A.M. HENRY, à Messieurs H. STRICHER, F. GRANGER et CANET qui ont effectué une partie des mesures spectrales ;

- A Monsieur B. REIBEL pour la préparation des produits de départ ;

- A Mademoiselle F. BRANCHAREL pour la reproduction de cette thèse ;

- A mes camarades de laboratoire dont l'amitié m'a été très précieuse tout au long de ce travail.

I N T R O D U C T I O N

INTRODUCTION

L'étude des déformations dans les molécules cycliques est souvent facilitée lorsque l'on peut utiliser des atomes d'halogènes comme détecteurs spectroscopiques, notamment dans le cas des alcools et des cétones.

Plusieurs études ont été faites sur le cycle A des dérivés du diméthyl-4,4 (5 α) cholestane (1, 2,3,4). En particulier, les travaux de LABLACHE-COMBIER et LEVISALLES (1) sur les dérivés bromés du diméthyl-4,4 (5 α) cholestane ont mis en évidence l'existence de conformation chaise ou équilibre conformationnel chaise $\rightleftharpoons$ bateau pour certaines bromhydrines telles que 101c et 111c (voir page 75).

Il nous a paru intéressant d'examiner les analogues fluorés de ces produits et de comparer le comportement du fluor, atome peu volumineux, très électronégatif et peu polarisable, à celui du brome, atome très volumineux, moins électronégatif mais très polarisable.

Auparavant, nous avons synthétisé les dérivés fluorés du cholestane, système peu déformé, afin de les utiliser comme références lors de l'étude des diverses propriétés spectrales des dérivés fluorés du diméthyl-4,4 (5 α) cholestane.

Dans un premier chapitre, nous exposerons les généralités relatives à ce travail

- méthodes physiques utilisées pour déterminer les structures

- méthode de fluoration

Le second chapitre sera consacré à l'étude des dérivés fluorés du (5 α) cholestane.

Le troisième chapitre traitera des dérivés fluorés du diméthyl-4,4 (5 α) cholestane.

CHAPITRE I

METHODES PHYSIQUES

METHODE de FLUORATION

METHODES PHYSIQUES - RAPPELS

Les méthodes physiques ont permis de simplifier la solution de nombreux problèmes structuraux et surtout stéréochimiques.

Ces méthodes, que nous allons passer en revue rapidement, ne sont venues seconder les méthodes chimiques qu'à une date récente.

Nous utilisons dans le laboratoire les spectroscopies infra-rouge et ultra-violettes; le dichroïsme circulaire et la résonance magnétique nucléaire.

Spectroscopie infra-rouge et ultra-violettes

Dans ce travail structural et stéréochimique, la spectroscopie infra-rouge est un moyen d'étude très utile. Cette méthode permet l'étude des cétones α -halogénées et l'attribution de la configuration de l'atome d'halogène.

On constate, en effet, que la fréquence de vibration d'un carbonyle dépend des substituants en α et de la géométrie de ces substituants.

Ce phénomène s'explique de la façon suivante : d'après des études cristallographiques et l'examen des modèles moléculaires, on a constaté que le substituant équatorial en α du carbonyle est pratiquement éclipsé par la liaison C=O (ce substituant fait un angle de 4° avec le plan du carbonyle et se trouve au-dessus de ce dernier) (33), tandis que le groupement axial est éclipsé avec un hydrogène. Il en résulte ^{que,} pour un halogène équatorial, le dipôle C-Hal est pratiquement parallèle au dipôle C=O, ce qui conduit à une augmentation de la fréquence d'absorption, tandis que dans le cas d'un halogène axial, le dipôle C-Hal n'intervient que très faiblement.

Ce fait a été mis à profit très largement pour déterminer les configurations des halocétone cycliques, notamment dans le domaine des stéroïdes.

Les observations expérimentales donnent les résultats suivants :

- un halogène axial ne provoque pas de déplacement ou un déplacement faible, tandis qu'un halogène équatorial provoque un déplacement qui varie suivant l'halogène considéré (34).

Dans le cas du brome (35), les variations de fréquence sont les suivantes :

Br équatorial	: $\Delta\nu = 15 \text{ à } 22 \text{ cm}^{-1}$
Br axial	: $\Delta\nu = -3 \text{ à } +3 \text{ cm}^{-1}$

Dans le cas du fluor (26), ALLINGER indique les valeurs suivantes :

F équatorial	: $\Delta\nu = 27 \text{ cm}^{-1}$
F axial	: $\Delta\nu = 18 \text{ cm}^{-1}$

Il en résulte que, dans le cas du fluor, la distinction est beaucoup moins nette et que la seule connaissance de la fréquence de vibration d'une fluorocétone ne permettra pas d'attribuer une configuration absolue au fluor.

La spectroscopie infra-rouge permet également de déterminer la stéréochimie relative des groupements OH et F des fluorocétone.

L'étude des fréquences de vibration O-H à haute dilution permet de voir s'il existe des ponts hydrogène intramoléculaires et en particulier, de déceler un équilibre conformationnel.

Là encore, l'abaissement de la fréquence de vibration O-H dû au pont hydrogène est beaucoup plus faible dans le cas du fluor que dans le cas du brome.

Spectroscopie ultra-violette

Une cétone saturée absorbe en général faiblement dans la région de 280 nm. Cette absorption correspond à la transition $n \rightarrow \pi^*$ due au passage d'un électron non lié d'une orbitale p de l'oxygène à l'orbitale antiliane π^* .

On note expérimentalement, dans le cas des cétones α -halogénées, un déplacement vers le rouge avec un accroissement du coefficient d'extinction ϵ si l'halogène est axial et peu ou pas de déplacement si l'halogène est équatorial (42) :

Substituant	déplacement (nm)	
	Equatorial	Axial
Cl	-7	+22
Br	-5	+28
OH	-12	+17
OAc	-5	+10
F	+1	+10 à +16 (26)

Par des calculs de mécanique quantique, ALLINGER a montré qu'il se produit un recouvrement entre l'orbitale π^* et l'orbitale σ^* reliant l'halogène axial au carbone en α du carbonyle, ce qui abaisse l'énergie de l'orbitale π^* (37). Les variations du coefficient d'extinction dépendent elles aussi de l'halogène.

Alors que pour le brome axial, on note un important accroissement du coefficient d'extinction (≈ 100), dans le cas du fluor, cet accroissement est faible.

Cependant, le déplacement vers le rouge se manifeste dans tous les cas où l'halogène est axial.

Il apparaît donc que, dans le cas du chlore et du brome, les spectroscopies infra-rouge et ultra-violette permettent de déterminer avec précision la stéréochimie de l'halogène.

Dans le cas du fluor, le problème est plus compliqué, les différences observées sont moins nettes. Nous ferons donc appel, dans ce travail, à d'autres méthodes physiques plus précises dans notre cas particulier.

Dichroïsme circulaire

La condition nécessaire pour qu'une substance puisse être étudiée sur le plan de l'activité optique est qu'elle ne possède ni centre, ni plan de symétrie. D'autre part, il faut que la lumière employée pour étudier l'interaction avec la substance soit polarisée circulairement.

BIOT a montré que certains produits naturels en solution font tourner le plan de polarisation d'une lumière polarisée de la même façon qu'une lame de quartz.

Cette rotation varie avec la longueur d'onde et l'étude des courbes obtenues a permis d'établir des résultats très intéressants concernant la stéréochimie des produits étudiés.

Cotton étudia par la suite le phénomène dans la région d'absorption des chromophores les plus courants ; il a remarqué que, dans cette région, la courbe de dispersion rotatoire subissait de brusques variations. Ceci résulte du fait que l'indice de réfraction pour une lumière polarisée circulaire gauche n'est pas identique à l'indice pour une lumière polarisée circulaire droite.

La dispersion rotatoire a permis d'élucider beaucoup de problèmes, mais il faut souligner que, dans cette technique l'influence des autres chromophores et autres parties de la molécule étudiée peut rendre l'analyse des résultats difficile.

C'est pourquoi on utilise de plus en plus le dichroïsme circulaire.

On a remarqué que le coefficient d'absorption d'une lumière polarisée circulaire gauche est différent de celui d'une lumière polarisée circulaire droite.

Ce phénomène est parallèle au précédent. On admet, en effet, que (45) :

$$\alpha_D = \frac{\pi}{\lambda} (n_1 - n_r) \quad \text{et} \quad \Delta \epsilon = \epsilon_1 - \epsilon_r = \frac{\pi}{\lambda} (K_1 - K_r) \log e$$

où K est le coefficient d'extinction.

$\Delta \epsilon$ ne présente une valeur certaine que dans la région d'absorption du chromophore. Cela permet d'étudier le proche environnement de celui-ci.

Le chromophore que nous étudierons est le carbonyle. Intrinsèquement, il est inactif, mais la présence d'un carbone asymétrique dans son environnement le rend actif par induction. L'étude des courbes de dichroïsme permet de déterminer la stéréochimie de l'environnement.

Etude du carbonyle en dichroïsme circulaire

D'une façon qualitative, le phénomène et le signe de l'effet Cotton peuvent être expliqués par les transitions électroniques qui ont lieu lors de l'absorption de la lumière par le chromophore (48).

La transition que l'on observe généralement dans le cas des cétones saturées est la transition $n \rightarrow \pi^*$ (280 nm). Cette transition fait passer un électron d'une orbitale 2 p de l'oxygène dans une orbitale π^* antiliante. Un schéma (fig.1) montre clairement la disposition de ces orbitales dans l'espace. L'orbitale π^* résulte de l'interaction de deux orbitales 2 p, l'une sur le carbone, l'autre sur l'oxygène ; il résulte de cette représentation schématique que l'on divise l'espace en octants passant par les plans nodaux des orbitales envisagées.

Les plans nodaux des orbitales n et π^* étant orthogonaux, aucune interaction n'est possible entre ces orbitales il en résulte que la transition $n \rightarrow \pi^*$ est une transition interdite.

Cependant, l'introduction d'un substituant qui rompt la symétrie permet un recouvrement des deux orbitales n et π^* . La transition $n \rightarrow \pi^*$ pourra donc se faire (44). WOODWARD et DJERASSI ont montré, d'après des résultats expérimentaux, que l'on pouvait obtenir le signe de l'effet Cotton en multipliant le signe des coordonnées d'un substituant entre elles.

D'une façon quantitative, nous verrons par la suite que l'amplitude de l'effet Cotton dépend de la position exacte du substituant dans l'espace et de sa nature.

Règle des octants (48)

D'une façon générale, et pour simplifier le problème, on projette la figure de l'espace sur un plan passant par le milieu de la liaison $C=O$ et perpendiculaire à cette liaison (fig. 2).

En général, toute la molécule et ses substituants se trouvent vers l'arrière du plan de projection (c'est ce qui explique le passage à un espace à deux dimensions). Un substituant se trouvant dans un plan de référence n'apporte que très peu de contribution à l'amplitude de l'effet Cotton.

Par contre, un substituant axial en α du carbonyle apportera une contribution appréciable.

Cette contribution peut changer suivant la nature du substituant : elle augmente lorsque la rotation moléculaire (ou polarisabilité, α étant lié à n et de ce fait à l'amplitude du déplacement des électrons) du substituant augmente.

Les polarisabilités varient de la même façon que la réfraction atomique ou de groupe

$I = 13,954$	$Br = 8,741$	$CH_3 = 2,591$	$OH = 1,5,8$
$H = 1,028$	$F = 0,81$		

Donc en passant de l'hydrogène au brome, on constate que l'amplitude de l'effet Cotton doit augmenter et, ceci, dans des proportions importantes. Inversement, en passant de l'hydrogène au fluor, elle doit diminuer, et, ceci, dans des proportions moins importantes.

Règle de l'halogène axial (43)

C'est un cas particulier de la règle des octants ; on a constaté expérimentalement qu'en passant d'une cétone à son homologue à halogène axial (configuration déterminée par d'autres méthodes), le signe de l'effet Cotton ne dépendait que du signe de l'octant occupé par l'halogène (exception faite du fluor).

Il en résulte une règle suivant laquelle l'effet de l'halogène axial masque l'effet de tous les autres substituants. Réciproquement, si on a une cétone halogénée dont on ne connaît pas la configuration absolue, il est possible, connaissant la position de l'halogène et sa configuration, de déterminer la configuration absolue de la substance.

Nous avons vu que cet effet était essentiellement lié à la grande réfractivité atomique des halogènes I et Br. Dans le cas du fluor, cet effet est inversé : le passage d'une cétone à son homologue fluoré possédant un fluor axial fera varier l'amplitude de l'effet Cotton, mais cette variation se fera en sens contraire de celle qu'indiquerait la règle des octants.

Cette méthode nous sera donc d'une très grande utilité car les méthodes spectrales classiques (IR et UV) ne permettent pas en général de trancher de façon nette les problèmes de configuration.

Cette méthode permet également de déterminer la conformation d'une cyclohexanone.

En effet, l'infra-rouge et l'ultra-violet permettant de dire si un halogène est axial ou équatorial, l'examen d'un modèle moléculaire permet de déterminer la conformation du cycle d'après le signe et l'amplitude de l'effet Cotton.

Une démonstration de cette utilisation a été donnée par DJERASSI (49) et LEVISALLES (55).

Peu d'études ont été faites sur la dispersion rotatoire et le dichroïsme des fluorocétones.

Il faut cependant signaler l'étude des fluoro-2 β (5 α) androstanediones-3,17 par ALLINGER (23) et une étude de la variation de l'effet Cotton en passant de la cétone à son homologue bromé, chloré et fluoré par DJERASSI et RINICKER (50).

Enfin, l'étude des courbes de dichroïsme permet de déterminer les proportions d'un mélange de cétones halogénées à l'équilibre.

En effet, l'intensité de l'effet Cotton à une longueur d'onde donnée est une fonction linéaire de la concentration ; à partir des courbes relatives aux épimères purs et au mélange, on peut déduire les proportions x_a et x_b des épimères dans le mélange :

$$x_b = \frac{AM}{AB} \quad x_a = \frac{MB}{AB} \quad (\text{fig. 3})$$

Résonance magnétique nucléaire

Généralités

Les molécules que nous étudions dans ce travail contiennent à la fois des atomes d'hydrogène et un atome de fluor ; or les noyaux de ces deux atomes sont doués d'un spin nucléaire non nul : $I = \frac{1}{2}$.

La valeur des fréquences d'absorption, pour un champ donné (10 KG par exemple), est un peu différente :

40,1 MHz pour le fluor et 42,6 MHz pour le proton

Il est donc possible d'étudier séparément les deux spectres dans des régions différentes.

Ces deux spectres ne sont pas indépendants car le fluor et le proton sont couplés.

D'après les travaux publiés dans ce domaine, il ressort que les constantes de couplage J_{HF} sont en général beaucoup plus fortes que les constantes de couplage J_{HH} , ce qui permet théoriquement une interprétation plus facile des spectres. Nous reviendrons sur ce problème par la suite.

RMN du proton

Tous les produits ont été étudiés systématiquement en RMN du proton.

En général, nous avons deux sortes de problèmes à résoudre :

- celui des cétones α -halogénées
- celui des halohydrines

Dans le premier cas, nous avons affaire à un spectre ABX, X étant le proton géminé à l'halogène.

Nous avons étudié, dans la plupart des cas, la partie X de ce spectre, ce qui permet de déterminer la somme des constantes de couplage du proton géminé à l'halogène avec les deux protons en α de l'halogène. Cette méthode permet également de déterminer avec une bonne approximation (lorsque la différence des déplacements chimique de A et B est grande par rapport aux constantes de couplage), les constantes de couplage J_{AX} et J_{BX} .

Dans un cas enfin, il a été possible d'étudier la partie AB du spectre (qui apparaît souvent dans la région d'absorption des protons méthyléniques). Ceci permet de déterminer les constantes de couplage effectives J_{AX} et J_{BX} et de les comparer aux constantes de couplage apparentes.

Dans le deuxième cas, celui des halohydrines, on étudie la partie X,Y d'un spectre ABXY, ou ABCDXY, X étant le proton géminé à l'hydroxyle.

Là encore on peut mesurer les sommes des constantes de couplage J_{XA} , J_{XB} , J_{XC} , J_{XD} et J_{YA} , J_{YB} , J_{YC} , J_{YD} et dans certains cas, assimiler (avec prudence) les séparations observées expérimentalement aux valeurs réelles des constantes de couplage.

Détermination des configurations

A partir de ces données expérimentales, il est possible de déterminer les configurations relatives des protons. Les relations de KARPLUS (51), modifiées selon les cas par WILLIAMSON et JOHNSON (52), ABRAHAM et HOLKER (62), reliant l'angle dièdre entre hydrogènes vicinaux et la constante de couplage permettent de déterminer approximativement les angles dièdres.

$$J = k_1 \cos^2 \Phi \quad 0 \leq \Phi \leq 90^\circ$$

$$k_2 \cos^2 \Phi \quad 90^\circ \leq \Phi \leq 180^\circ$$

Cette relation doit toutefois être utilisée avec beaucoup de prudence.

Cependant, il ressort des données expérimentales, qu'une constante de couplage grande entre protons vicinaux (8-14 Hz) est relative à deux hydrogènes axiaux ; si, par contre elle est de l'ordre de 1 à 7 Hz, elle correspond à un couplage H axial - H équatorial ou H équatorial - H équatorial.

Par ailleurs, on a pu établir que les protons géminés à des hydroxyles équatoriaux résonnent à champ plus élevé que ceux qui sont géminés à des hydroxyles axiaux (58).

L'ensemble de ces données, comparées à celles obtenues par d'autres méthodes physiques permet, dans la majorité des cas, d'établir les configurations des halohydrines.

En ce qui concerne les cétones α -halogénées, il a été constaté que le déplacement chimique de l'hydrogène géminé à l'halogène dépendait de la configuration de celui-ci (53). Dans ce cas, l'effet est contraire à celui qui a été énoncé ci-dessus.

RMN du fluor

Deux points différencient la RMN du fluor de celle du proton :

- les déplacements chimiques
- les constantes de couplage

On constate expérimentalement que les variations de déplacement chimique sont très importantes lorsqu'on passe d'un type de composé fluoré à un autre (54).

Cet effet est d'autant plus important que la liaison reliant le fluor à un autre atome a un caractère plus covalent. En ce qui concerne les constantes de couplage F-H, on peut dire qu'elles sont en général plus grandes que les constantes H-H (pour un même composé).

La théorie a montré que l'interaction spin - spin est beaucoup plus forte. Il est possible d'observer des couplages à longue distance (atomes séparés du fluor par cinq liaisons σ au moins).

Peu d'études ont été faites à ce jour sur les constantes de couplage H-F vicinales (59).

Notre travail permettra de rendre compte de la variation des constantes de couplage avec l'angle dièdre et avec la nature et l'orientation des substituants.

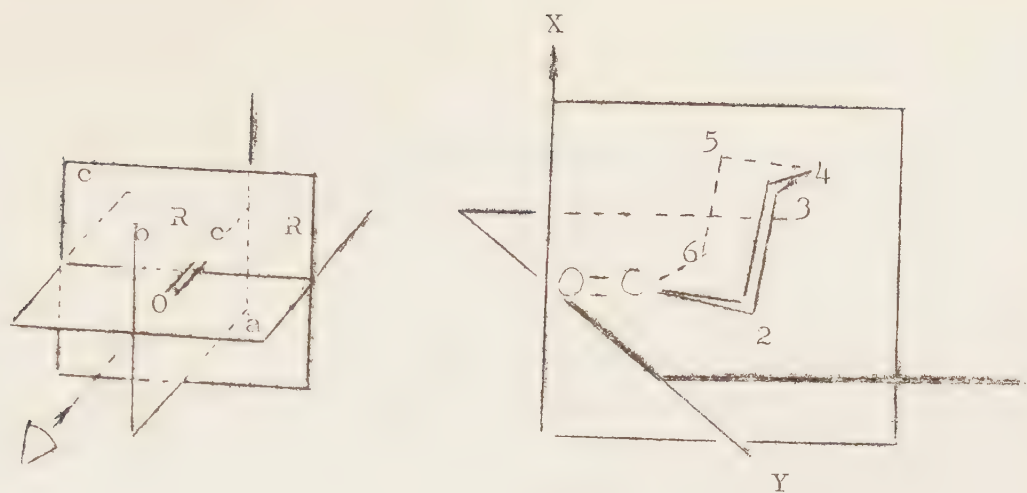


fig. 2

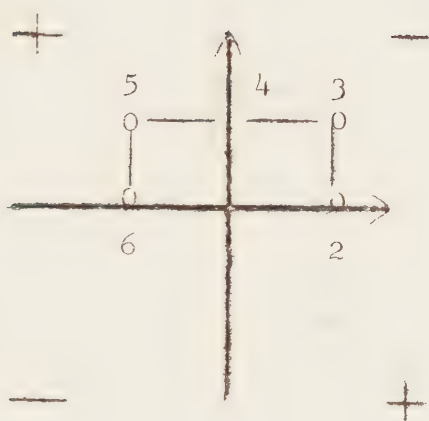
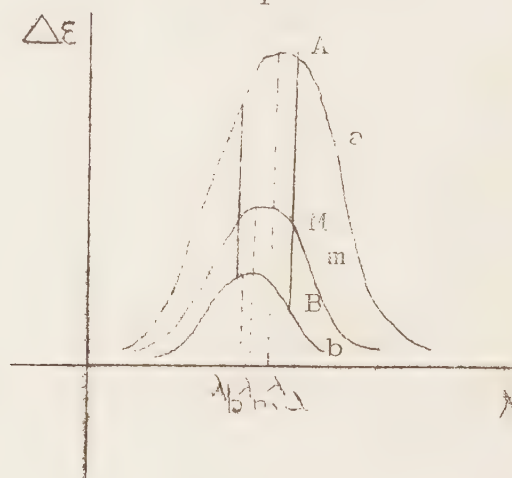


fig. 3



$$\bar{n} = 2 p^0_y$$

$$\pi^*$$

fig. 1

METHODES DE FLUORATION

Pour accéder aux fluorhydrines et fluorocétones désirées, on peut envisager soit de préparer les fluorocétones et de passer aux fluorhydrines par réduction, soit de préparer les fluorhydrines et de les oxyder en fluorocétones.

Synthèse de fluorocétones

Le procédé le plus simple consiste à introduire le fluor en α du carbonyle.

Pour cela, il existe deux possibilités

- action de l'acide fluorhydrique anhydre sur les diazocétones : ceci a fait l'objet d'une étude détaillée (70)

- action du fluorure de perchlore sur une oxalyl-cétone, sur un éther d'énol ou sur une énamine.

L'action de FClO_3 sur les oxalyl-cétones en série stéroïde (71, 72) a conduit aux fluorocétones dans lesquelles la configuration du fluor est 2α (séquence a).

NAKANISKI, MORITA et JENSEN ont également obtenu des fluorocétones dans lesquelles le fluor est 2α (et notamment la fluoro- 2α cholestanone-3) en faisant agir FClO_3 sur des éthers d'énols (séquence b) (73).

L'action de FClO_3 sur les énamines a également été utilisée avec succès (13, 74) ; elle conduit à une cétone α fluorée, la position du fluor étant équatoriale.

C'est ainsi que GABBARD et JENSEN ont synthétisé la fluoro- 2α (5 α) cholestanone-2 (séquence c) (13).

Etant donné que cette configuration du fluor est la plus stable, on n'obtiendra, par équilibrage de cette fluorocétone, peu ou pas d'épimère 2β ; par conséquent, un tel procédé se limite pratiquement à la préparation de dérivés à fluor équatorial.

Signalons enfin un procédé récent qui met en oeuvre l'addition du fluorure de nitrosyle en présence d'acide fluorhydrique sur une double liaison (75).

Ainsi l'addition sur le (5 α) cholestène-2 a conduit à un mélange de fluoro-2 α (5 α) cholestanone-3 et de fluoro-3 α (5 α) cholestanone-2 (séquence d).

Synthèse de fluorhydrines

Pour obtenir un fluoro alcool, le produit de départ de choix est l'époxyde correspondant.

En traitant l'acétoxy-3 β époxy-5 α -6 α cholestane (séquence e) et l'acétoxy-3 β époxy-5 β ,6 β cholestane (séquence f) par le complexe BF₃/éther, HENBEST et WRIGLEY ont obtenu respectivement l'acétoxy-3 β hydroxy-5 α fluoro-6 β cholestane et l'acétoxy-3 β fluoro-5 α hydroxy-6 β cholestane (76), mais ceci n'est qu'un cas exceptionnel dans lequel intervient la géométrie du groupement acétoxy. En effet, l'acétoxy-3 α époxy-5 α , 6 α cholestane conduit dans les mêmes conditions à la cétone de réarrangement attendue (séquence g) ; de même, les époxydes α et β non substitués conduisent eux aussi à la cétone de réarrangement. Ce procédé a été utilisé pour synthétiser la difluoro-6 α , 9 α méthyl-16 α acétoxy-21 l prednisolone k, (77) :

L'introduction du fluor en C-6 a été faite en traitant l'acétoxy-3 β époxyde-5 α ,6 α par le complexe BF₃/éther (séquence h), mais l'introduction du fluor en C-9 a été faite en traitant l'époxyde-9 β , 11 β par l'acide fluorhydrique (séquence i).

Le procédé de choix pour obtenir les α -fluoro alcools consiste à ouvrir les époxydes correspondants par l'acide fluorhydrique ou par un générateur d'acide fluorhydrique.

Ainsi, les fluorures alcalins sont susceptibles d'ouvrir les époxydes.

L'épichlorhydrine, traitée par KHF_2 dans le diéthylène-glycol à reflux, conduit au chloro-1 fluoro-3 propanol-2 puis au difluoro-1,3 propanol-2 (78) (séquence j). De même, l'oxyde de cyclohexène, traité dans les mêmes conditions par NaHF_2 , fournit le fluoro-2 cyclohexanol (séquence l) (79).

Les auteurs pensent que le bifluorure acide agit comme source de HF.

Après avoir utilisé le fluorure d'ammonium, JULLIEN et alii ont amélioré les rendements en fluoroalcools en utilisant comme agents fluorants des fluorhydrates d'amines (80). Là encore, on peut considérer que le fluorhydrate d'ammoniac agit comme générateur de HF.

C'est KNOUNYANTS qui a étudié le premier l'action de l'acide fluorhydrique sur les époxydes. Cet auteur a préparé le fluoroéthanol ainsi que d'autres fluorhydrines aliphatiques en traitant l'époxyde correspondant par HF dans l'éther à 100°C pendant 6 heures. En absence d'éther, il ne se formait pas de fluoroalcool mais il se produisait une polymérisation de l'oxyde d'éthylène (81).

FARGES et KERGOMARD ont repris ce procédé (82) en opérant cette fois à 36°C . Ni l'oxyde d'éthylène, ni l'oxyde de propylène, ni l'épichlorhydrine n'ont donné les fluorhydrines attendues. Par contre, les époxydes d'isobutène, de cyclohexène de carvomenthène et de limonène ont conduit aux fluorhydrines correspondantes (séquence m).

Dans le domaine des stéroïdes, HICKS, BERG et WALLIS ont étudié l'action de HF sur plusieurs époxy-stéroïdes avec l'intention d'isomériser les époxydes- 9α , 11α en cétones- 11 . En opérant à -40°C , ces auteurs ont obtenu des produits de réarrangement dont la nature n'a pas été élucidée (83).

En 1954, FRIED et SABO ont synthétisé avec un rendement de 50 % le dérivé 9α fluoré de l'acétate d'hydrocortisone en traitant l'époxyde- 9β , 11β par l'acide fluorhydrique dans le chloroforme exempt d'alcool à 0°C pendant 4 heures et demie.

A côté de la fluorhydrine, ces auteurs ont obtenu un alcool éthylénique, isomère de l'époxyde de départ (séquence n). En utilisant un chloroforme contenant 5 % d'éthanol, ils ont porté le rendement en fluorhydrine à 65 % (8).

En 1956, HIRSCHMANN, MILLER, WOOD et JONES ont amélioré le rendement jusqu'à 75 % en introduisant du tétrahydrofurane dans le milieu (8).

En effet, le rendement croît si la proportion des ions F^- dans le milieu croît : le premier stade de la réaction est la protonation de l'époxyde, ensuite l'époxyde protoné subit l'attaque nucléophile des ions F^- . Or HF est très peu dissocié (84, 85, 86, 87). Il est donc nécessaire d'introduire une base dans le milieu ; les fluorures alcalins qui sont des bases très fortes dans HF anhydre ont été écartés par les auteurs précités car ils sont insolubles dans le solvant organique. Des bases de Lewis telles que la pyridine, le tétrahydrofurane, les alcools aliphatiques, ont été préconisées.

Le procédé désormais classique d'ouverture des époxystéroïdes consiste donc à ajouter à une solution de HF dans un mélange chloroforme - tétrahydrofurane une solution d'époxyde dans le chloroforme (8).

Mode de fluoration utilisé

Nous avons repris ce procédé en le modifiant : le solvant utilisé est le chlorure de méthylène, la base est le fluorure de potassium : on prépare d'abord une solution saturée de HF dans le chlorure de méthylène, le fluorure de potassium n'est pas soluble dans la phase organique mais dans la couche de HF liquide qui se forme au-dessus de celle-ci. Le milieu réactionnel est agité vigoureusement. Des essais ont été faits en utilisant le tétrahydrofurane. Les rendements obtenus ont été les mêmes.

La concentration molaire optimale en KF a été déterminée en faisant des essais à plusieurs concentrations différentes : elle est de 1/4 mole de KF pour une mole HF.

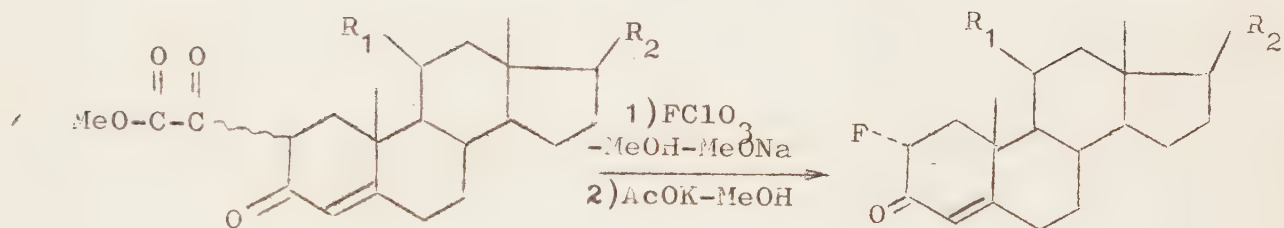
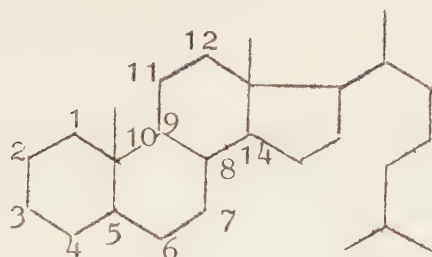
Mais ceci n'est qu'une constatation empirique qu'il est difficile d'exploiter car le milieu est hétérogène. Il existe probablement dans le milieu des espèces telles que KF-HF, KF-2HF, KF-3HF, KF-4HF et 2KF-5HF (91).

On peut raisonnablement penser que l'époxyde se protone de toute façon dans HF. Ensuite, il doit y avoir attaque d'une espèce nucléophile qui peut être F^- ou HF_2^- (en analogie avec l'action du système SF_4 -HF sur le carbonyle (92)).

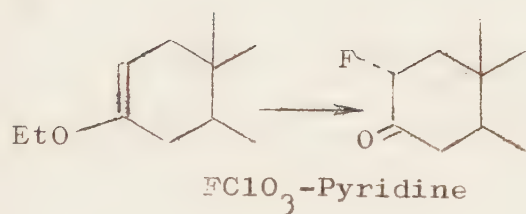
Il n'est pas possible, dans les conditions expérimentales utilisées, de préciser le mécanisme de l'attaque par HF. Puisque, en l'absence de KF, la réaction donne de nombreux produits (produits de réarrangement ou de polymérisation), on peut avancer que KF sert à introduire dans le milieu l'espèce nucléophile nécessaire pour attaquer l'époxyde protoné.

On pourra donc comparer le comportement de HF avec celui de HBr en ce qui concerne le produit de réaction final sans préciser si ce produit est obtenu par le même mécanisme ou non.

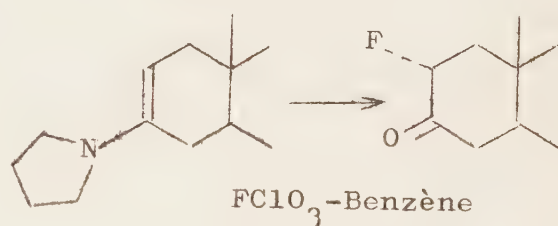
Le cholestane sera représenté dans la suite par :



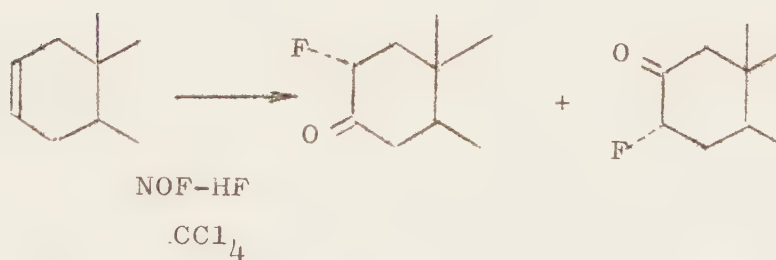
a



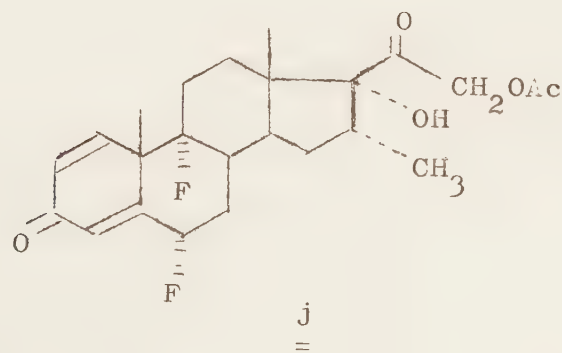
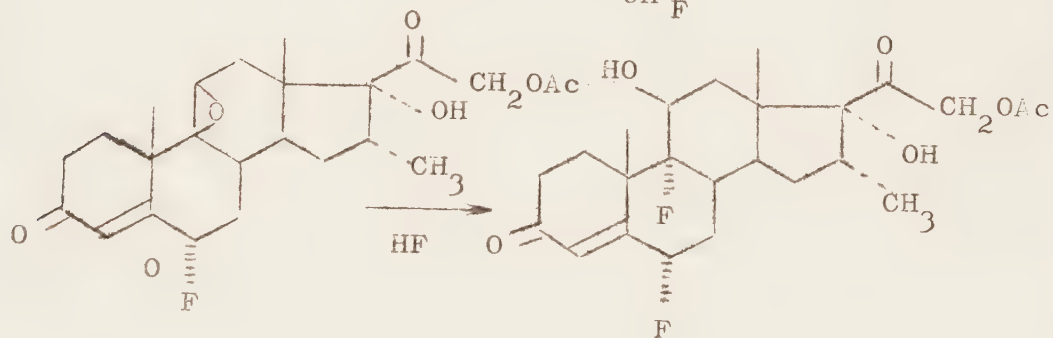
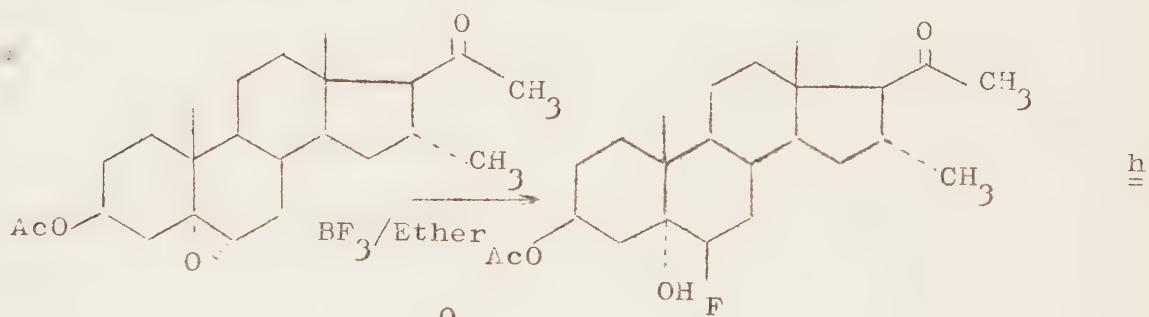
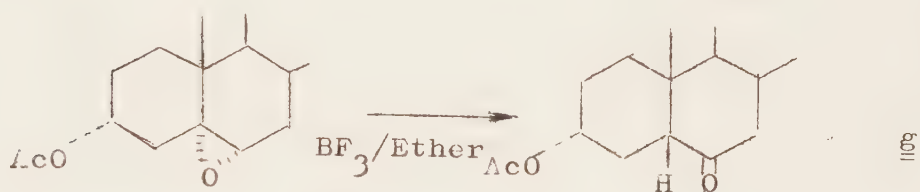
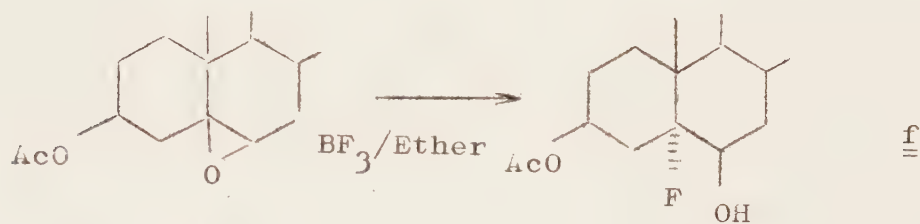
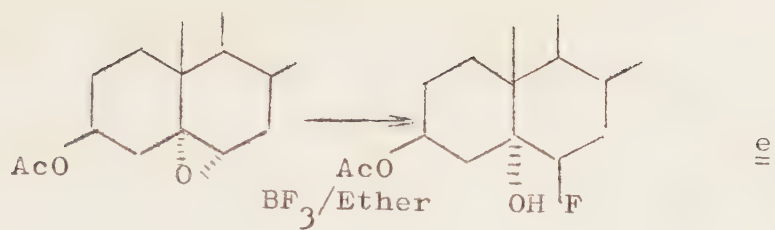
b

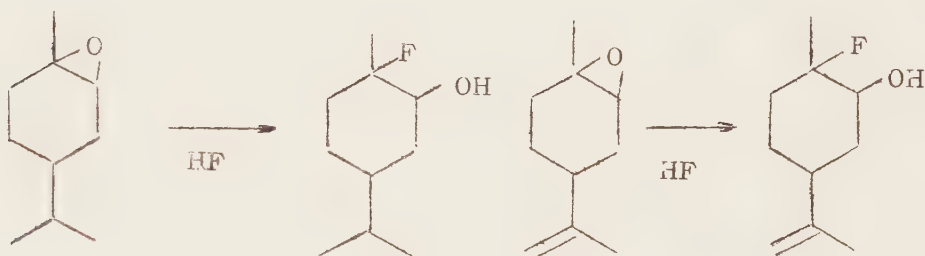
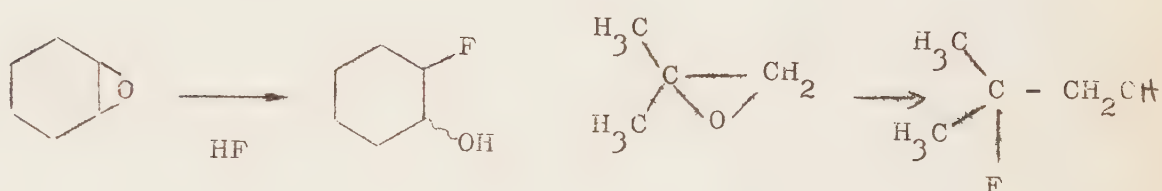
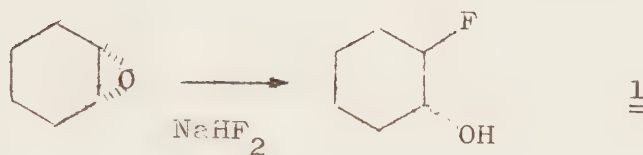
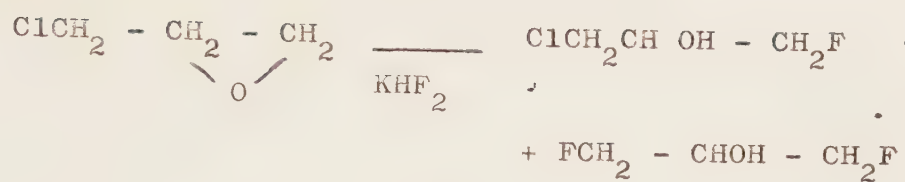


c

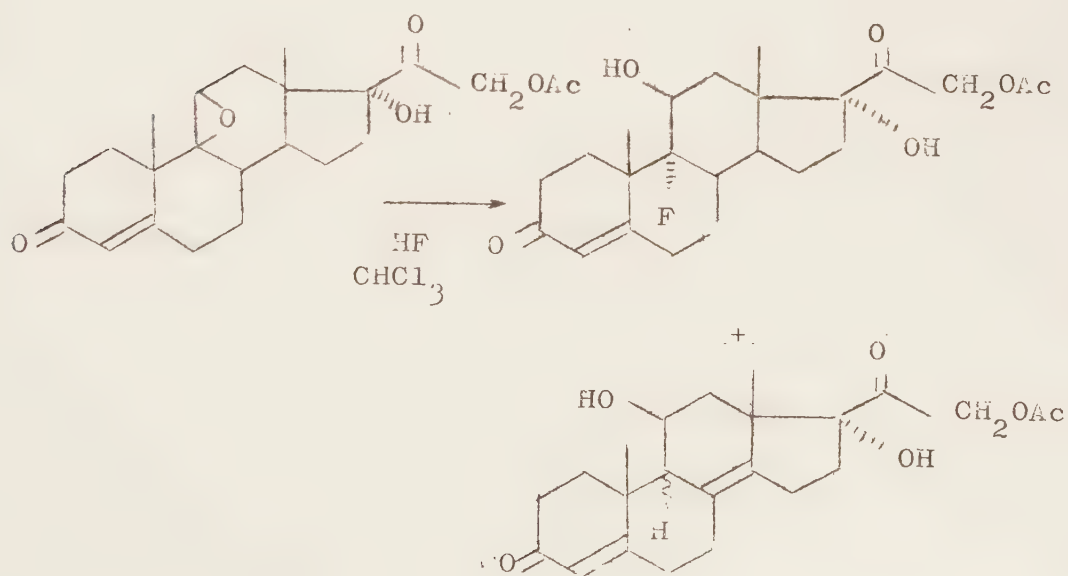


d





m



n

CHAPITRE II

DERIVES DU (5 α) CHOLESTANE

Série 2 β fluorée

L'époxy-2 α , 3 α (5 α) cholestane 7 (5) traité par l'acide fluorhydrique anhydre donne une fluorhydrine qui par traitement alcalin (17)^{re} donne l'époxyde de départ. Il s'agit donc d'une fluorhydrine trans à laquelle nous attribuons provisoirement la structure 1a en analogie avec l'ouverture des époxystéroïdes par les hydracides (5,6,7) et notamment par HF anhydre (8,9,19,22).

Cette fluorhydrine, oxydée par la méthode de Jones (10), fournit la fluorocétone 2 ; il est à noter que nous avons toujours obtenu cette cétone souillée d'une petite quantité de la cétone épimère 4 et que laissée à l'air libre et à température ambiante, la cétone 2 se transforme en son épimère 4 en quelques jours.

Enfin, mise dans des conditions équilibrantes, la cétone 2 s'épimérise intégralement en 4. Ceci justifie donc* la structure 2 et par conséquent la structure 1a étant donné que l'atome d'halogène préfère adopter la configuration équatoriale en C₂.

Ce phénomène, mis en évidence par COREY pour les bromocétones (11) a été confirmé par JACQUESY et LEVISALLES en série cholestanique (28); il a été constaté également dans le cas de la fluorocyclohexanone (12) et de la fluoro-2 α (5 α) cholestanone-3 (13).

La cétone 2 (accompagnée d'un peu de son épimère 4) traitée par le borohydrure de sodium en présence d'acide borique (15) fournit un mélange de deux produits (souillés par des traces des produits de réduction de la cétone 4).

Le moins polaire et le moins abondant est la fluorhydrine 1a.

Le plus polaire et le plus abondant donne par traitement alcalin la (5 α) cholestanone-3 9. IL s'agit donc de la fluorhydrine 3a.

* en partie

Les proportions relatives de ces deux alcools sont tout à fait conformes à celles que l'on pouvait attendre, car l'attaque de l'ion H^- est plus facile par la face α , la face β étant encombrée à la fois par le fluor et le méthyle en C-10.

Série 2 α fluorée

La fluorocétone 2 mise dans des conditions équilibrantes se transforme totalement en son épimère 4 dont la structure découle des réactions suivantes.

Par réduction au borohydrure de sodium en présence d'acide borique (16), la fluorocétone 4 fournit un mélange de deux fluorhydrines. La moins abondante et la moins polaire donne, par traitement alcalin, la (5 α) cholestanone-3 9. Il s'agit donc d'une fluorhydrine cis à laquelle nous attribuons la formule 5a.

La plus abondante et la plus polaire produit, en milieu alcalin, l'époxy-2 β , 3 β (5 α) cholestane 8, c'est donc une fluorhydrine trans à laquelle est attribuée la structure 6a.

Les proportions relatives des deux fluorhydrines 5a et 6a (42/58) sont tout à fait attendues, étant donné que dans ce cas la face β du cycle A n'est encombrée que par le méthyle en C-10 qui gêne peu l'attaque de l'ion hydrure par cette face.

Position de l'atome de fluor et conformation
du cycle A dans les fluorhydrines et les acétates

La position du fluor et la conformation du cycle A ont été étudiées par la spectroscopie infra-rouge et la résonance magnétique nucléaire du proton et du fluor (tableaux I et II).

Le spectre I.R. proche de la fluorhydrine obtenue par ouverture de l'époxyde 7 indique la présence d'un hydroxyle non lié, c'est-à-dire d'une fluorhydrine trans diaxiale et confirme la structure 1a si l'on admet que le cycle A est sous forme chaise.

Le proton géminé au fluor apparaît sous forme d'un doublet ($^2J_{FH} = 47$ Hz) dont un signal (centré à 4,1 ppm) est recouvert par le signal du proton géminé à l'hydroxyle, ce dernier apparaissant sous forme d'un massif complexe ; l'autre signal du doublet est un quadruplet ($J = 3$ Hz), ce qui signifie que le proton en C-2 fait le même angle avec les deux protons en C-4 et le proton en C-3.

Le spectre du fluor a l'aspect d'un triplet où l'on reconnaît deux grandes séparations dues au couplage du fluor avec le proton en C-2 et le proton axial $H_{1\alpha}$. Il n'est pas possible de décomposer les trois massifs du triplet.

La structure 1a est encore confirmée par la structure 1b de l'acétate correspondant : le proton géminé au fluor donne toujours lieu à un doublet ($^2J_{FH} = 46$ Hz). Le signal du proton en C-3 (multiplet) recouvre maintenant la partie de ce doublet centrée à 4,9 ppm, la différence de déplacement chimique entre un proton géminé à un hydroxyle et un proton géminé à un acétate étant de l'ordre de grandeur de la constante de couplage $^2J_{FH}$ à 60 MHz.

La seconde partie de ce doublet dû au proton en C-2 est moins nette que dans le cas de la fluorhydrine, néanmoins, elle conserve l'aspect d'un quadruplet.

Le spectre du fluor, par contre, est beaucoup plus net que celui de la fluorhydrine 1a. Il se présente sous forme de triplet, les constantes de couplage $^2J_{FH}$ et $^3J_{FH}$ étant toutes deux égales à 46 Hz. Les raies extérieures de ce triplet peuvent être décomposées en quatre raies dues au couplage du fluor avec les hydrogènes vicinaux équatoriaux $H_{1\beta}$ et $H_{3\beta}$.

Le spectre infra-rouge proche de la fluorhydrine 3a indique la présence d'un pont hydrogène entre le fluor et l'hydroxyle.

Le spectre de RMN montre deux signaux. Le signal du proton géminé au fluor, centré à 4,68 ppm, apparaît sous forme d'un doublet ($^2J_{FH} = 51,5$ Hz), chaque composante de ce doublet est un massif dont la largeur à mi-hauteur est de 6,5 Hz.

Le signal du proton géminé à l'hydroxyle est également un doublet centré à 3,35 ppm. Dans ce cas, il existe une grande constante de couplage ($^3J_{FH} = 29$ Hz) entre le fluor et le proton en C-3 qui sont trans diaxiaux. Chaque composante du doublet est un massif large ($\Gamma = 22$ Hz) qui rend compte de l'existence d'une grande constante de couplage entre le proton en C-3 et le proton $H_{4\beta}$.

Le spectre du fluor est très détaillé. Théoriquement dans l'hypothèse d'une conformation chaise, on peut attendre 16 composantes ; en fait, 8 d'entre elles se superposent dans la région du centre. Néanmoins, la plus grande séparation (49,4 Hz) est due au couplage du fluor avec l'hydrogène géminé et avec l'hydrogène $H_{1\alpha}$. La séparation suivante (29,6 Hz) est attribuée au couplage avec l'hydrogène en C-3 (ceci en accord avec le spectre de ce dernier proton). La séparation restante (11,5 Hz) résulte donc du couplage gauche F, $H_{1\beta}$.

Tous ces résultats rendent bien compte de la structure 3a.

L'acétate 3b donne des spectres de RMN du proton et du fluor tout à fait comparables à ceux de la fluorhydrine 3a.

Le proton géminé au fluor donne lieu à un doublet ($^2J_{FH} = 52$ Hz) centré à 4,67 ppm. L'une des composantes est un

pic fin ($\Gamma = 7$ Hz), l'autre est recouverte par une partie du signal du proton géminé à l'hydroxyle.

Ce dernier proton apparaît encore sous forme d'un doublet ($^3J_{FH} = 29$ Hz) composé de deux massifs larges ($\Gamma \approx 23$ Hz).

Le spectre du fluor est encore un système très détaillé dans lequel on peut distinguer une constante due au couplage FH géminé (49,9 Hz), une constante due au couplage FH diaxial (46,4 Hz) et une constante due au couplage FH gauche (11,4 Hz).

Dans la fluorhydrine 5a, le proton géminé au fluor produit un doublet centré à 4,35 ppm ($^2J_{FH} = 48$ Hz) formé de deux massifs très larges ($\Gamma \approx 26$ Hz) donc compatibles avec un proton axial. L'un de ces massifs (à champ le plus faible) est recouvert par le signal du proton géminé à l'hydroxyle, ce dernier étant centré à 4,01 ppm.

Dans le cas de l'acétate 5b, on observe encore un recouvrement des signaux des protons en C-2 et C-3, le signal du proton H_3 recouvrant cette fois la moitié du doublet du proton $H_{2\beta}$ situé à champ le plus élevé ; néanmoins, contrairement à ce qui se passe pour la fluorhydrine 1a et son acétate 1b, la différence des déplacements chimiques du proton géminé, lorsqu'on passe de l'hydroxyle à l'acétate, est un peu supérieure à la constante de couplage $^2J_{FH}$ à 60 MHz, ceci permet de constater que la largeur du multiplet dû au proton en C-3 ($\Gamma \approx 11$ Hz) est bien compatible avec une position axiale de l'hydroxyle.

Les spectres du fluor de 5a et 5b sont difficilement exploitables ; ils présentent l'aspect d'un doublet, la constante de couplage $^2J_{FH}$ étant respectivement de 46,4 et 44,6 Hz, chaque pic du doublet est constitué par la superposition des raies dues au couplage du fluor avec les hydrogènes vicinaux, mais il n'est pas possible de les décomposer ; on peut seulement évaluer la largeur des pics à mi-hauteur (23,8 et 20,9 Hz respectivement) et constater qu'elle est compatible avec une position équatoriale du fluor.

Les spectres de RMN de la fluorhydrine 6a et de son acétate 6b sont comparables à ceux de 5a et 5b : le signal du proton géminé au fluor est recouvert de la même façon par le signal du proton en C-3 qui apparaît lui-même sous forme de massif complexe. Toutefois, dans 6b, la largeur de ce dernier signal ($\Gamma \approx 20$ Hz) milite en faveur d'une position axiale du proton, et par conséquent, d'une position équatoriale de l'hydroxyle.

Le spectre du fluor se présente toujours sous forme d'un doublet $^2J_{FH} = 49,8$ Hz pour 6a et $^2J_{FH} = 49,4$ Hz pour 6b) mais on peut noter, par rapport à 5a et 5b, un élargissement de chaque pic qui rend compte non seulement de la position équatoriale du fluor mais aussi de la position axiale du proton en C-3.

Spectres infra-rouge et R.M.N. des alcools et des
acétates (5 α) cholestaniques fluorés en C₂

Tableau I

Configuration	I.R.	Signal du proton en C ₂			Signal du proton en C ₃	
		ν_{OH} (cm ⁻¹)	δ_H (ppm)	J_{FH} (Hz)	Composante du doublet	δ_H (ppm) signal
F-2 β , OH-3 α <u>1a</u>	3635	4,50	47	quadruplet (J = 3)	3,97	multiplet non résolu ($\Gamma \approx 12$)
F-2 β , OAc-3 α <u>1b</u>		4,55	46	quadruplet	4,91	multiplet non résolu ($\Gamma \approx 11$)
F-2 β , OH-3 β <u>3a</u>	3610	4,68	51,5	multiplet non résolu ($\Gamma = 6,5$)	3,35	doublet ($^3J_{H_3F} = 29$)
F-2 β , OAc-3 β <u>3b</u>		4,67	52	multiplet non résolu ($\Gamma = 7$)	4,49	doublet ($^3J_{H_3F} = 29$)
F-2 α , OH-3 α <u>5a</u>	3623	4,35	48	multiplet non résolu ($\Gamma = 26$)	4,01	multiplet non résolu ($\Gamma = 12$)
F-2 α , OAc-3 α <u>5b</u>		4,51	49	multiplet non résolu ($\Gamma \approx 30$)	5,2	multiplet non résolu ($\Gamma = 11$)
F-2 α , OH-3 β <u>6a</u>	3623	4,40	50	multiplet non résolu ($\Gamma = 30$)	3,65	multiplet non résolu
F-2 α , OAc-3 β		4,45	48	multiplet non résolu ($\Gamma = 28$)	4,83	multiplet non résolu ($\Gamma = 20$)

RMN du fluor des fluorhydrines (5 α) cholestaniques

et de leurs acétates

Tableau II

Configuration	Signal du fluor					
	δ_F ppm	$^2J_{FH_2}$	$^3J_{FH_3}$	$^3J_{FH_{1\alpha}}$	$^3J_{FH_{1\beta}}$	$^3J_{FH_3}$ + $^3J_{FH_{1\alpha}}$ + $^3J_{FH_{1\beta}}$
2 β -F, 3 α -OH <u>1a</u>	178,5	47,8		47,8		
2 β -F, 3 α -OH <u>1b</u>	180,0	46,0	9,0	46,0	11,6	
2 β -F, 3 β -OH <u>3a</u>	197,5	49,4	29,8	49,4	11,5	
2 β -F, 3 β -OAc <u>3b</u>	194,3	49,9	29,6	46,4	11,4	
2 α -F, 3 α -OH <u>5a</u>	187,6	46,4				
2 α -F, 3 α -OAc <u>5b</u>	187,8	44,6				22,2
2 α -F, 3 β -OH <u>6a</u>	186,2	49,8				30,5
2 α -F, 3 β -OAc <u>6b</u>	185,4	49,4				

Etude des cétones fluorées - Position de l'équilibre

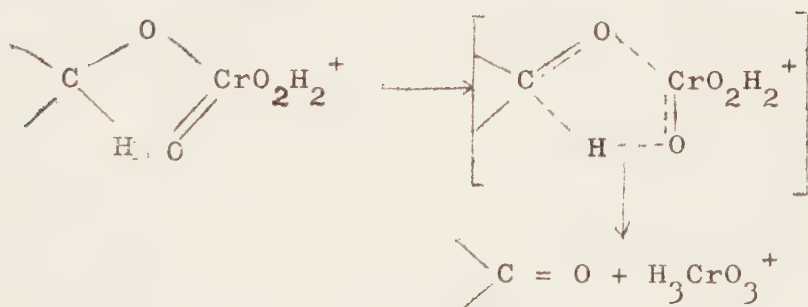
Le premier problème qui s'est posé a été de trouver un réactif convenable pour oxyder la fluorhydrine 1a. En effet, des essais d'oxydation par l'anhydride chromique en milieu tamponné ou non et par l'acide chromique à reflux dans l'éther selon la méthode de Brown (14) se sont révélés négatifs.

Ceci s'explique aisément si on considère le mécanisme de l'oxydation chromique des alcools secondaires : on a déterminé l'existence d'un ester chromique qui se décompose pour donner la cétone (46).

WESTHEIMER et ses collaborateurs pensent que la décomposition de l'ester se fait par attaque d'une base (l'eau) sur le proton géminé à l'hydroxyle (44).



ROCEK préfère un mécanisme concerté cyclique (47).



KWART et FRANCIS ont écrit le mécanisme en supposant un transfert direct du proton géminé à l'hydroxyle sur un oxygène de l'ion chromique (56).

Cependant, il ressort de tous ces mécanismes que le carbonyle qui se forme est stabilisé par des groupements donneurs d'électrons (le système étant déficient en électrons). Des systèmes électrodonneurs sur le carbone portant l'hydroxyle

activent fortement la réaction d'oxydation, tandis que des systèmes électroattracteurs ont un effet contraire. Les cas d'un groupement nitrophényl et trifluorométhyle ont été étudiés par STEWART et LEE (57).

Il faut donc, pour oxyder une fluorhydrine, faire appel à un oxydant très puissant comme le réactif de Jones (mélange sulfochromique) (10).

C'est alors qu'apparaît un second problème, bien que la réaction soit rapide (quelques minutes), l'acidité du milieu provoque une épimérisation partielle de la fluoro-2 β (5 α) cholestanone-3 2 en fluoro-2 α (5 α) cholestanone-3 4.

Si le temps de contact est diminué, la cétone épimère 4 n'apparaît pas mais la réaction est incomplète.

Il n'a pas été possible, malgré de nombreux essais, d'obtenir la fluoro-2 β (5 α) cholestanone-3 absolument pure.

Il en résulte une erreur assez grossière sur les constantes physiques tels que point de fusion et pouvoir rotatoire.

P.D. KLIMSTRA et R.E. COUNSELL ne semblent pas avoir rencontré de telles difficultés lors de la synthèse de la fluoro-2 β (5 α) androstanedione-3, 17 22 (19, 21) en oxydant la fluoro-2 β hydroxy-3 α (5 α) androstanone 17 21a par le mélange sulfochromique, les auteurs obtiennent la fluoro-2 β (5 α) androstanedione-3, 17 22 pure.

2 Cette dernière ne diffère de la fluoro-2 β (5 α) cholestanone-3 que par la chaîne latérale et on peut légitimement attendre une grande analogie dans le comportement et les caractéristiques de ces deux fluorocétones.

Il faudrait donc admettre dans le cas de la fluoro-2 β (5 α) cholestanone-3 une certaine déformation du cycle A qui aurait pour conséquence de déstabiliser davantage la configuration axiale pour l'atome de fluor.

Fluoro-2 β (5 α) cholestanone-3 2

Comme on l'a montré dans l'introduction, les spectrographies infra-rouge et ultra-violet ne sont que de peu d'utilité pour déterminer la configuration de l'atome de fluor.

En effet, le spectre infra-rouge de la fluorocétone 2 présente une bande à 1735 cm^{-1} , tandis que l'absorption maximale en ultra-violet se manifeste à 290 nm ($\Delta\nu = 4\text{ nm}$). Ces résultats sont compatibles avec ceux de ALLINGER et BLATTER qui signalent un déplacement de 18 cm^{-1} et de 10 à 16 nm pour un fluor axial (26).

Le déplacement observé dans le spectre ultra-violet semble un peu faible, mais il est tout à fait comparable à celui qui a été obtenu pour la fluoro-2 β (5 α) androstane-dione-3,17 2 (7 à 10 nm) (23).

Le déplacement observé par rapport à la cholestanone-3 2 est simplement en accord avec une configuration axiale du fluor mais il est trop faible pour permettre une conclusion définitive.

L'effet Cotton est faiblement négatif.

Si on examine un modèle moléculaire, l'atome de fluor se trouve dans un octant positivant. Etant donné que la réfraction atomique du fluor est inférieure à celle de l'hydrogène, il en résulte que l'effet Cotton de la fluorocétone 2 sera inférieur à celui de la ^(5 α)cholestanone-3 2.

C'est bien ce que l'on observe ; ceci confirme donc la position axiale du fluor.

Dans la cétone 2 le signal du proton géminé au fluor apparaît sous forme d'un doublet ($J_{\text{FH}} = 50\text{ Hz}$). Chaque raie du doublet se décompose en un triplet de constante de couplage $4,9\text{ Hz}$, ce qui est compatible avec une position équatoriale du proton en C-2.

On peut remarquer que ce spectre est tout à fait comparable à celui qui a été obtenu par ALLINGER, Da ROOGE, MILLER et WÄGELL pour la fluoro-2 β (5 α) androstanedione-3,17 22 (23)

Après avoir examiné les spectres infra-rouge, ultra-violet, et de résonance magnétique nucléaire, ainsi que le moment dipolaire, ces auteurs concluent que le cycle A est sous forme chaise sans toutefois exclure complètement la possibilité d'un équilibre avec une faible proportion de forme bateau.

Le spectre de RMN du proton de la cétone 2 nous permet également de conclure que le cycle A se trouve sous forme chaise.

De plus, le signal du méthyle en C-10 est dédoublé par le fluor : il apparaît sous forme de deux pics à 56,5 et à 58 Hz.

Un tel phénomène avait été observé par KLIMSTRA et COUNSELL dans le cas de la fluoro-2 β (5 α) androstanedione-3,17 22 (19). Ces auteurs signalent que le méthyle en C-10 donne lieu à deux pics à 63 et 65 Hz.

Ceci est dû au couplage des protons du méthyle et du fluor à travers cinq liaisons (24,25) ; un tel couplage n'est possible que si un vecteur dirigé le long de la liaison C-F et d'origine C coupe un vecteur dirigé suivant une des liaisons C-H du méthyle et d'origine C (25). Ce n'est le cas que pour une position axiale du fluor dans le cas d'une fluoro-2 cholestano⁻³. Les signaux des protons en C-1 apparaissent sur un spectre à 100 MHz. Ces deux protons sont couplés faiblement avec le proton H_{2 α} (4,9 Hz). Par irradiation, on a supprimé ce couplage, ce qui a permis d'identifier les constantes de couplage suivantes :

$$J_{H_{1\alpha}F} = 36,0 \text{ Hz}$$

$$J_{H_{1\beta}F} = 20,6 \text{ Hz}$$

$$J_{H_{1\alpha}H_{1\beta}} = 14,8 \text{ Hz}$$

Ces valeurs sont en accord avec celles qui ont été fournies par le spectre du fluor.

Ce dernier se décompose en huit raies dont deux se superposent partiellement.

La grande constante de couplage est due au couplage du fluor avec le proton en C-2. Les deux autres sont dues au couplage avec les protons en C-1. La plus grande* (35,2 Hz dans CDCl_3 et 42,8 Hz dans CCl_4) indique que le fluor et le proton $\text{H}_{1\alpha}$ font un angle de 180° , confirmant ainsi la forme chaise pour le cycle A.

Fluoro-2 α (5 α) cholestanone-3 4

Les spectres infra-rouge et ultra-violet de la fluorocétone 4 sont compatibles avec une position équatoriale de l'atome de fluor (voir tableau II).

Le spectre ultra-violet, en particulier, est en plein accord avec ceux de fluoro-2 α céto-3 stéroïdes déjà connus (27).

L'effet Cotton positif, un peu plus élevé que pour la (5 α) cholestanone-3 confirme la position équatoriale du fluor. En effet, ce dernier est situé légèrement au-dessus du plan du carbonyle et se trouve donc dans un octant négatif, ce qui a pour conséquence, dans le cas du fluor, une contribution positive à l'effet Cotton.

Le spectre du proton géminé au fluor (tableau III) apparaît toujours sous forme d'un doublet ($^2J_{\text{FH}} = 47,5 \text{ Hz}$) ; chaque raie du doublet se décompose en un quadruplet dû au couplage du proton en C-2 avec les deux protons en C-1.

Un tel quadruplet confirme la position équatoriale de l'atome de fluor.

Le spectre est tout à fait 24 comparable à celui de la fluoro-2 α (5 α) androstanedione-3,17 (23) (tableau III).

Le spectre du fluor se présente sous forme d'un doublet ($^2J_{\text{FH}} = 47,2 \text{ Hz}$). Il n'y a que deux hydrogènes vicinaux et chaque raie du doublet sera donc formée de quatre composantes.

* de ces deux dernières

Il est possible d'évaluer la position des composantes extrêmes et d'en déduire ainsi la somme des constantes de couplage gauche du fluor et des protons en C-2 ($J_{\text{FH}_{1\beta}} + J_{\text{FH}_{1\alpha}} = 13,5 \text{ Hz}$).

Caractéristiques spectrales des fluoro-2-cétones-3

Tableau III

Structure	Infra-rouge $\nu_{C=O}$ en cm^{-1} (CCl_4)	Ultra-violet λ_{max} en nm (ϵ_{max}) (cyclohexane)	Dichroïsme cir- culaire λ_{max} en nm ($\Delta\epsilon_{max}$) (dioxanne)
Cholestanone -3 <u>9</u>	1715	286 (27)	-295 (+ 1,13)
2 β -fluoro, 3 one <u>2</u>	1735	290 (41)	310-316 (-0,13)
2 α -fluoro, 3 one	1745	286 (28)	292-294 (+1,86)

Tableau IV

Structure	RMN du proton				RMN du fluor			
	δ_H ppm	$^2J_{FH}$	$^3J_{H1\alpha H_2}$	$^3J_{H_2\beta H_2}$	δ_F ppm	$^2J_{FH}$	$^3J_{H1\beta F}$	$^3J_{H1\alpha F}$
2 β -F 3 one <u>2</u> (CDCl ₃)	4,72	50	4,9	4,9	183,5	49,5	21,6	35,2
2 α -F 3 one <u>4</u> (CDCl ₄)	4,78	47,5	12	6	194,5	47,2	$^3J_{H1\beta} + ^3J_{H1\alpha F}$ 14	
2 β -F an- drostane- dione 3-17 (CDCl ₃)	5,24	49,3	3,9	3,9				
2 α -F an- drostane- dione 3-17 (CDCl ₃)	5,02	49,7	12,4	7,0				

Equilibrage des fluorocétone₂s 2 et 4

Placée dans des conditions équilibrantes, la fluoro-2 β (5 α) cholestanone-3₂s'épimérise totalement en 48 heures. L'étude de l'équilibre n'a pas pu être faite au moyen du dichroïsme circulaire étant donné que l'échantillon utilisé n'était pas rigoureusement pur.

KLIMSTRA et COUNSELL signalent que dans les mêmes conditions la fluoro-2 β (5 α) androstanedione-3,17₂₂s'épimérise totalement en 20 heures (19) ; on constate là encore que le comportement de ces deux fluorocétone₂s est absolument comparable.

Dans le cas des bromo-2 céto-3 (5 α) stéroïdes, COREY indique que si les interactions dipolaires sont moins élevées pour un brome axial, les interactions stériques entre l'atome de brome et le méthyle en C-10 ont pour conséquence que la position la plus stable du brome sera équatoriale (11).

En fait, après bien des discussions (29, 30), on admet que la bromation de la (5 α) cholestanone-3₂ dans des conditions équilibrantes conduit essentiellement à la bromo-2 α (5 α) cholestanone-3. Mise dans des conditions équilibrantes, la bromo-2 β cholestanone-3_{2c}s'épimérise totalement en bromo-2 α (5 α) cholestanone-3_{4c} (18).

Néanmoins, nos résultats sont à rapprocher de ceux qui ont été obtenus pour certaines bromo-2 cétones-3 en série cholesténique où la proportion d'épimère à brome équatorial varie de 98 à 100 % (28).

Si l'on admet que seules les interactions stériques imposent la configuration de l'atome d'halogène, on devrait observer à l'équilibre une certaine proportion de fluoro-2 β (5 α) cholestanone-3 étant donné que le rayon de Van der Waals du fluor (1,35 Å) est plus faible que celui du brome (1,95 Å) (39).

Dans ce cas précis, il n'est pas possible de conclure puisque la fluoro-2 β cholestanone-3₂ aussi bien que la bromo-2 β cholestanone-3_{2c}s'épimérisent totalement. La discussion de ce problème sera reprise par la suite dans un cas plus net.

Stéréochimie de l'ouverture de l'époxyde 7

L'ouverture de l'époxyde 7 obéit à la règle de l'ouverture diaxiale (5,6,7):

Pour permettre l'attaque nucléophile sur l'époxyde protoné, il faut que la concentration en ions nucléophiles soit suffisante. C'est pourquoi il a été nécessaire d'introduire du fluorure de potassium dans le milieu.

En série cholestanique, la concentration du fluorure de potassium par rapport à celle de l'acide fluorhydrique n'a pas besoin d'être déterminée avec une grande précision, de même, il n'est pas nécessaire de fixer une température bien déterminée.

La discussion ultérieure montrera qu'il n'en est pas de même pour la série diméthyl-4,4 cholestanique.

A côté du produit d'ouverture normale diaxiale 1a, trois produits secondaires ont été isolés. Seul le plus abondant 17 a été étudié.

Lors de l'ouverture d'époxystéroïdes par l'acide fluorhydrique anhydre, on a isolé comme produit secondaire un alcool éthylénique (8). Or, si notre produit secondaire était bien un alcool, il ne présentait pas d'insaturation.

L'analyse a révélé qu'il contenait un atome de fluor pour deux squelettes stéroïdes. Il ne pouvait donc s'agir que du dimère 17.

On peut le considérer comme le produit d'ouverture normale de l'époxyde 7 par la fluorhydrine 1a.

Un tel dimère avait déjà été obtenu par KIRK lors de la transposition totale de l'acétoxy-3 β , époxy -5 α , 6 α (5 α) cholestane (séquence o p. 58).

De même, KLI'MSTRA et COUNSELL, en essayant de préparer la fluoro-2 β hydroxy-3 α (5 α) androstanone-17 par ouverture

de l'époxyde 2α , 3α par le complexe BF_3 /éther ont obtenu un produit dimère (19).

Ce travail était déjà très avancé lorsque DEVINE et LACK, en étudiant la faculté de certaines halohydrines à créer des ponts hydrogène avec le solvant, ont été amenés à synthétiser le fluoro- 2β (5α) cholestanol- 3α ^{1a} (31). Par ouverture de l'époxy - 2α , 3α (5α) cholestane⁷, ces auteurs obtiennent un mélange de deux produits qu'ils séparent par chromatographie.

Le produit le moins abondant A ($F = 180 - 182^\circ\text{C}$) a été identifié comme le fluoro- 2β (5α) cholestanol- 3α ^{1a}, le plus abondant B ($F = 145 - 147^\circ\text{C}$) étant le fluoro- 2α cholestanol- 3α ³.

Un échange d'échantillons avec ces auteurs a permis de conclure que A était en réalité le dimère 17 alors que B était le fluoro- 2β (5α) cholestanol- 3α ^{1a}.

SÉRIE FLUORÉE EN C-3

Série 3 α -fluorée

L'époxy-2 β , 3 β (5 α) cholestane 8 (5) traité par l'acide fluorhydrique dans le chlorure de méthylène et en présence de fluorure de potassium fournit une fluorhydrine qui, par traitement alcalin (17), redonne l'époxyde de départ.

Il s'agit donc d'une fluorhydrine trans à laquelle est attribuée la structure 11a.

Cette fluorhydrine, oxydée par le réactif de Jones, conduit à la fluorocétone 12.

Mise dans des conditions ^{en partie} équilibrantes, cette cétone s'épimérise, ce qui justifie la structure 12 et par suite la structure 11a.

La fluorocétone 12, réduite par le borohydrure de sodium en présence d'acide borique, fournit un mélange de deux fluorhydrines.

La moins polaire et la plus abondante est la fluoro-3 α (5 α) cholestanol-2 β de départ 11a.

La plus polaire et la moins abondante (13 %), placée en milieu alcalin (17), donne la (5 α) cholestanone-2 10. Il s'agit donc d'une fluorhydrine cis à laquelle on attribue la structure 13a.

De telles proportions sont tout à fait attendues, étant donné que l'attaque de l'ion hydrure se fera préférentiellement par la face α qui est la plus dégagée.

Série 3 β -fluorée

Mise dans des conditions équilibrantes, la cétone 12 fournit son épimère 14.

Par réduction au borohydrure de sodium en présence d'acide borique, la fluorocétone 14 conduit à une seule fluorhydrine qui, par traitement alcalin (17), donne la (5 α) cholestanone-2 10. Il s'agit donc d'une fluorhydrine cis de structure 15a.

Position de l'atome de fluor et conformation
du cycle A dans les fluorhydrines et leurs acétates

Le spectre infra-rouge proche de la fluorhydrine obtenue par ouverture de l'époxy-2 β , 3 β (5 α) cholestane 8 montre une vibration O-H à 3642 cm⁻¹ ; il n'existe donc pas de pont hydrogène, par conséquent, le fluor et l'hydroxyle sont trans diaxiaux.

Le proton géminé au fluor apparaît sous forme d'un doublet centré à 4,46 ppm. L'une des composantes de ce doublet (centré à 4,06 ppm) est recouverte par le signal du proton géminé à l'hydroxyle (multiplet large, Γ = 17,5 Hz centré à 3,99 ppm).

L'autre composante du doublet est un multiplet non résolu mais dont la faible largeur à mi-hauteur (Γ = 11 Hz) milite en faveur d'une position axiale de l'atome de fluor et confirme donc la structure 11a.

Le spectre du fluor se présente sous la forme d'un triplet ; les constantes de couplage $^2J_{FH}$ et $^3J_{FH\alpha\beta}$ sont égales entre elles et égales à 44,9 Hz. Il n'est pas possible de décomposer plus le spectre.

Le spectre de RMN de l'acétate 11b est comparable à celui de 11a.

Le signal du proton géminé au fluor apparaît toujours sous forme d'un doublet. Comme dans le cas de 1a et 1b, le signal du proton en C-2 recouvre maintenant la composante centrée à 3,90 ppm, la différence des déplacements chimiques d'un proton géminé à un hydroxyle et d'un proton géminé à un acétate étant de l'ordre de grandeur de la constante de couplage $^2J_{FH}$ à 60 MHz. L'autre composante du doublet est un multiplet non résolu, mais dont la faible largeur (Γ = 8 Hz) confirme là encore la position axiale du fluor.

Le spectre du fluor est analogue à celui de 11a :

il a l'allure d'un triplet mais les massifs qui composent ce triplet se recouvrent partiellement et il n'est pas possible de distinguer les constantes de couplage.

La fluorhydrine 13a a une fréquence de vibration O-H de 3597 cm^{-1} , ce qui indique un pont hydrogène intense et, par conséquent, une configuration relative cis pour le fluor et l'hydroxyle.

Le proton géminé au fluor donne toujours lieu à un doublet. Chaque raie de ce doublet se décompose en un quadruplet fin ($^3J_{\text{HH}} = 2\text{ Hz}$), ce qui signifie que le proton en C-3 fait le même angle de 60° avec les protons en C-4 et le proton en C-2. Par suite, le fluor ne peut être qu'axial.

Le signal du proton géminé à l'hydroxyle apparaît lui aussi sous forme d'un doublet ($^3J_{\text{FH}_2} = 31\text{ Hz}$) dû au couplage vicinal avec le fluor. Ceci indique que le fluor et ce proton sont trans antiparallèles. Chaque composante du doublet se présente comme un multiplet large non résolu ($\Gamma = 24\text{ Hz}$) obtenu par la superposition des raies dues au couplage du proton en C-2 avec les protons en C-1 et C-3. La largeur du multiplet milite elle aussi en faveur d'une position axiale du proton en C-2.

Le spectre de RMN détermine donc sans ambiguïté la position axiale du fluor et la position équatoriale de l'hydroxyle.

La position du fluor est encore confirmée par le spectre du fluor.

Plusieurs des composantes de ce spectre se superposent dans la région centrale, néanmoins, il est possible de distinguer une grande constante de couplage ($52,2\text{ Hz}$) due au couplage géminé du fluor avec le proton en C-3. La constante suivante ($29,4\text{ Hz}$) est due au couplage diaxial du fluor avec le proton $\text{H}_{2\beta}$. On peut remarquer le bon accord entre les valeurs données par le spectre du proton et celles données par le spectre du fluor.

Le spectre de RMN de l'acétate 13b est comparable à celui de la fluorhydrine 13a. On note encore deux doublets.

Le premier centré à 4,53 ppm et de constante de couplage 49,5 Hz est dû au couplage géminé du proton en C-3 avec le fluor ; chaque raie du doublet est un multiplet moins facilement décomposable que dans le cas de 13a mais qui garde néanmoins l'aspect d'un quadruplet assez fin ($\Gamma = 9,5$ Hz).

Le second doublet, centré à 4,57 ppm, et de constante de couplage 26 Hz est dû au couplage du proton en C-2 avec le fluor.

Chaque composante de ce doublet est un massif non résolu mais dont la largeur à mi-hauteur ($\Gamma = 23$ Hz) suggère une position axiale pour le proton en C-2.

Le spectre du fluor est semblable à celui de 13a. Seule la constante $^3J_{FH}$ (28,6 Hz) peut être déterminée avec précision à l'aide des 2 raies centrales. Les deux grandes constantes de couplage $^2J_{FH}$ et $^3J_{FH}$ sont voisines de 50 Hz.

La fluorhydrine 15a possède une fréquence de vibration C-H dans le proche infra-rouge de 3629 cm^{-1} , ce qui indique un pont hydrogène entre le fluor et l'hydroxyle, et par conséquent, une configuration relative de ces substituants.

Le proton géminé au fluor apparaît toujours sous forme d'un doublet ($^2J_{FH} = 47$ Hz). Chaque composante est un massif non résolu obtenu par superposition des raies dues au couplage du proton en C-3 avec les protons en C-2 et C-4. La largeur de ce massif ($\Gamma = 27$ Hz) indique l'existence d'un couplage diaxial H-H et par suite impose une position axiale pour le proton en C-3.

Une des composantes du doublet recouvre le signal du proton en C-2, néanmoins, celui-ci apparaît sous forme d'un quadruplet très net ($J_{HH} = 3,5$ Hz) ; le proton en C-2 fait donc le même angle de 60° avec les protons en C-1 et C-3 auxquels il est couplé, il est donc équatorial et l'hydroxyle ne peut être qu'axial.

Le spectre du fluor est un doublet ($J = 47,3 \text{ Hz}$), chaque composante du doublet est la superposition des raies dues au couplage du fluor avec les protons en C-4 et C-2. La décomposition n'est pas possible ; toutefois, il est possible de distinguer les raies extérieures et d'évaluer leur distance qui est égale à la somme des constantes de couplage $J_{\text{FH}_{4\alpha}} + J_{\text{FH}_{4\beta}} J_{\text{FH}_2}$ (22,0 Hz). La valeur de cette somme indique qu'il n'existe que de faibles constantes de couplage et que le fluor est donc équatorial.

Le spectre du proton de l'acétate 15b est peu net. On n'y distingue qu'un multiplet qui, d'après la courbe d'intégration, est la superposition de deux signaux

- le signal du proton en C -2
- une moitié du signal du proton en C-3 ; l'autre partie de ce signal est difficilement localisable sur le spectre.

Le spectre du fluor, par contre, est très intéressant. A 25° , il se présente comme celui de la fluorhydrine 15a, mais à 90°C , chaque composante du doublet prend l'aspect d'un quintuplet qui peut s'interpréter par l'existence d'une constante de couplage de 11,6 Hz et de deux constantes de couplage de 5,8 Hz. La première peut être attribuée au couplage du fluor avec le proton en C-2 (la nature du substituant en C-2 a une influence sur cette constante de couplage).

Les deux constantes de couplage de 5,8 Hz sont alors attribuées au couplage du fluor avec les protons en C-4.

Cette structure fine obtenue à 90° peut s'interpréter en supposant qu'à température ordinaire le cycle A est une chaise légèrement aplatie à cause de l'interaction stérique entre le groupe acétyle en C-2 et le méthyle en C-10. En chauffant à 90° , on apporterait l'énergie nécessaire pour donner au cycle A une forme chaise pure.

Spectres infra-rouge et RMN des alcools et des
acétates (5 α) cholestaniques fluorés en C-3

Tableau V

Configuration	I.R.	Signal du proton en C-3			Signal du proton en C-2	
	ν_{OH} cm ⁻¹	δ_H ppm	$^2J_{FH}$ Hz	Composante	δ_H ppm	Signal
3 α -F, 2 β -OH <u>11a</u>	3642	4,46	46,5	Multiplet non résolu ($\Gamma = 11$ Hz)	3,99	Multiplet non résolu ($\Gamma = 17,5$ Hz)
3 α -F, 2 β -OAc <u>11b</u>		4,51	46,5	Multiplet non résolu ($\Gamma = 8$ Hz)	4,97	Multiplet non résolu ($\Gamma = 18$ Hz)
3 α -F, 2 α -OH <u>13a</u>	3597	4,63	52,5	Quadruplet ($^3J_{HH} = 2$ Hz)	3,48	Doublet ($^3J_{H_{2\alpha}F} = 31$ Hz)
3 α -F, 2 α -OAc <u>13b</u>		4,53	49,5	Multiplet non résolu	4,57	Doublet ($^3J_{H_{2\alpha}F} = 26$ Hz)
3 β -F, 2 β -OH <u>15a</u>	3629	4,38	47	Multiplet non résolu ($\Gamma = 27$ Hz)	4,07	Quadruplet ($^3J_{HH} = 3,5$ Hz)
3 β -F, 2 β -OAc <u>15b</u>					5,12	Multiplet non résolu

RMN du fluor des alcools et des acétates (5α)

cholestaniques fluorés en C-3

Tableau VI

Configuration	δ_F (ppm)	$^2J_{FH_3}$ (Hz)	$^3J_{FH_2}$	L	$^3J_{FH_{4\alpha}} + ^3J_{FH_{4\alpha}}$ + $^3J_{FH_2}$
$3\alpha-F, 2\beta-OH$ <u>11a</u>	184,8	44,9	44,9		
$3\alpha-F, 2\beta-OAc$ <u>11b</u>	186,7				
$3\alpha-F, 2\alpha-OH$ <u>13a</u>	204,5	52,2	29,4		
$3\alpha-F, 2\alpha-OAc$ <u>13b</u>	201,3		28,6		
$3\beta-F, 3\beta-OH$ <u>15a</u>	183,5	47,3		20,0	22,0
$3\beta-F, 3\beta-OAc$ <u>15b</u>	183,4	45,9		17,7	20,6

Etude des cétones fluorées - Position de l'équilibre

Fluoro-3 α (5 α) cholestanone-2 12

Les spectres infra-rouge et ultra-violet (tableau VII) de cette cétone sont en accord avec une position axiale du fluor. L'effet Cotton est faiblement positif et inférieur à celui de la (5 α) cholestanone-2 10.

Si on examine un modèle de Dreiding, on constate que le fluor est situé dans un octant positif, ce qui entraîne une diminution de l'effet Cotton, la réfraction atomique du fluor étant inférieure à celle de l'hydrogène.

Le spectre du proton se présente sous forme d'un doublet centré à 4,42 ppm ($^2J_{FH} = 51$ Hz). Chaque composante du doublet est un massif non résolu mais dont la faible largeur ($\Gamma = 3$ Hz) milite en faveur d'une position équatoriale pour le proton en C-3.

Le spectre du fluor a l'aspect d'un triplet très aplati. Néanmoins, on peut distinguer deux grandes séparations de 47,7 Hz, chacune due au couplage géminé du fluor avec le proton en C-3 et au couplage vicinal avec le proton H_{4 β} .

Fluoro-3 β (5 α) cholestanone-2 14

Les spectres infra-rouge et ultra-violet de la fluorocétone 14 (Tableau VII) sont en accord avec un fluor équatorial. L'effet Cotton est positif et supérieur à celui de la cholestanone-2 10; ceci indique que le fluor se trouve dans un octant négativant et confirme la position équatoriale du fluor.

Le spectre du proton est un doublet centré à 4,69 ppm ($^2J_{FH} = 50,5$ Hz) qu'il est impossible de décomposer : chaque composante est la superposition des raies dues au couplage du proton en C-3 avec les deux protons en C-4. La largeur à mi-

hauteur ($\Gamma = 18$ Hz) indique l'existence d'une grande constante de couplage $^3J_{HH}$ entre deux de ces protons et par conséquent une configuration relative de ceux-ci trans diaxiale.

Le spectre du fluor se présente sous forme d'un doublet dont la séparation est égale à la constante de couplage $^2J_{FH}$. Chaque composante du doublet comporte en principe quatre raies dues au couplage avec les protons en C-4. En fait, celles-ci se superposent ; toutefois, on peut évaluer la position des raies extérieures, la distance entre les milieux de celles-ci donne alors une approximation de la somme des constantes de couplage $^3J_{FH_{4\alpha}} + ^3J_{FH_{4\beta}}$ (13,5 Hz). La faible valeur de cette dernière indique que le fluor est nécessairement équatorial.

Caractéristiques spectrales des fluoro-3, cétones-2

Tableau VII

Structure	Infra-rouge $\nu_{C=O}$ (cm^{-1}) (CCl_4)	Ultra-violet λ_{max} (nm) (ϵ_{max}) (cyclohexane)	Dichroïsme circulaire ($D \epsilon_{max}$) (dioxanne)
Cholestanone-2 <u>10</u>	1711	288	294-296 (+1,72)
3 α -fluoro-2 one <u>12</u>	1730	306 (31)	302-308 (+0,52)
3 β -fluoro,2 one <u>14</u>	1740	296 (24)	288-293 (+2,97)

Tableau VIII

Structure	RMN du proton			RMN du fluor		
	δ_H ppm	$^2J_{FH}$	Composante du doublet	δ_F ppm	$^2J_{FH}$	$^3J_{FH_{4\alpha}} + ^3J_{FH_{1\beta}}$
3 α -fluoro- 2 one <u>12</u>	4,42	51	Massif non ré- solu ($\Gamma = 8$)	186,1	47,7	$^3J_{FH_{4\alpha}} = 47,7$
3 β -fluoro- 2 one <u>14</u>	4,69	50,5	Massif non ré- solu ($\Gamma = 18$)	189,7	48,7	13,5

Equilibrage des fluoro-cétones 12 et 14

Placée dans des conditions équilibrantes, la fluoro-¹²3 α (5 α) cholestanone-2 fournit son épimère 14.

La chromatographie en couche mince révèle qu'à l'équilibre, il subsiste une trace de l'épimère 12. L'étude par dichroïsme circulaire n'a pas mis en évidence une quantité de 12 qui soit appréciable par cette méthode.

Une telle ^{proportion} d'épimère équatorial à l'équilibre est en contradiction avec les prédictions de COREY qui, dans le cas de la bromo-3 (5 α) cholestanone-2, avait prédit que la position axiale du brome serait la plus stable (11).

En fait, l'étude de l'équilibrage des deux bromo-3 (5 α) cholestanone-2 a montré qu'à l'équilibre il existe en réalité 57 % de la cétone à brome axial^{12c} et 43 % de la cétone à brome équatorial. 14c.

Une telle proportion ne peut plus s'expliquer par des interactions stériques. De plus, dans le cas des fluoro-3 (5 α) cholestanones-2, le fluor étant moins volumineux que le brome, on devrait observer une proportion de cétone à fluor axial supérieure à celle de la cétone à brome axial.

Or, on observe que la cétone à fluor équatorial est presque exclusivement favorisée dans l'équilibre.

Dès 1962, lors de l'étude de la conformation de cyclohexanones α -halogénées, ALLINGER remarquait que la tendance de l'halogène à adopter la position axiale croissait selon la séquence : F, Cl, Br (26). Dans un solvant non polaire comme l'hexane, le pourcentage de conformère axial est le suivant (37) :

F : 48

Cl : 76

Br : 85

KOSCOWER a suggéré d'expliquer ce phénomène par une interaction de l'orbitale vide de plus faible énergie de l'halogène s^* et l'orbitale π^* du carbonyle (38). Une telle interaction expliquerait également le déplacement de la bande d'absorption

du carbonyle vers le rouge dans le cas d'un halogène axial.

Mais les calculs faits dans ce sens sont en contradiction avec les résultats expérimentaux.

Or, il existe une autre orbitale de niveau inférieur à π^* et susceptible d'abaisser celle-ci : c'est l'orbitale σ^* reliant l'halogène au carbone en α du carbonyle. Par un traitement quantique du problème, ALLINGER a calculé que de telles interactions d'orbitales stabiliseraient les épimères de la façon suivante (37) :

F équatorial stabilisé de 0,22 kcal/mole par rapport à F axial,

Cl - - de 0,06 kcal/mole - -
à Cl axial,

Br axial - de 0,12 kcal/mole - -
à Br équatorial

Les valeurs expérimentales sont environ trois fois plus grandes. Néanmoins, malgré des approximations grossières, ALLINGER a pu expliquer à la fois les proportions d'épimères à l'équilibre et les déplacements observés en U.V.

La proportion de fluore-3 β (5 α) cholestanone-2 14 l'équilibre peut donc s'expliquer par de telles interactions entre l'orbitale σ^* et l'orbitale π^* . +

+ Une publication toute récente (94) sur la chloration de la (5 α) cholestanone-2 vient confirmer les observations de ALLINGER: à l'équilibre il existe 39,1 % d'épimère à chlore axial et 60,9 % d'épimère à chlore équatorial.

Stéréochimie de l'ouverture de

l'époxyde 8

L'ouverture de l'époxyde 8 par l'acide fluorhydrique anhydre obéit à la règle de l'ouverture diaxiale (5,6,7).

Elle est tout à fait comparable à celle de l'époxyde 7. Là encore, la température et la concentration en nucléophiles jouent un rôle, mais il n'est pas nécessaire d'en effectuer un contrôle extrêmement rigoureux. Les résultats obtenus lors de différents essais montrent une bonne reproductibilité.

A côté du produit d'ouverture normale, quatre produits ont été isolés. Seul le plus abondant a été caractérisé.

Il montre en infra-rouge une fréquence de vibration O-H à 3615 cm^{-1} et l'analyse fait apparaître qu'il contient un atome de fluor pour deux squelettes stéroïdes. Il s'agit donc du dimère 18. Il est obtenu par une attaque nucléophile de la fluorhydrine 11a sur l'époxyde 8.

Conclusion

L'étude des dérivés fluorés (5α) cholestaniques permet de tirer les conclusions :

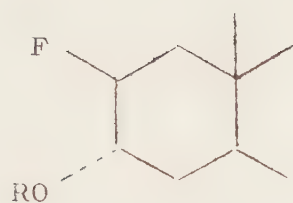
- la stéréochimie de l'ouverture des époxydes obéit à la règle de l'ouverture diaxiale

- dans tous ces dérivés, le cycle A est sous forme chaise ou du moins sous une forme qui peut être légèrement aplatie mais qui ne s'écarte pas notablement de la chaise classique

- dans les fluorocétones, le fluor préfère adopter la position équatoriale

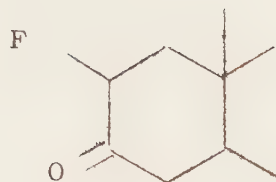
- ces dérivés serviront de référence lors de l'étude des dérivés diméthyl-4,4 (5α) cholestaniques

- la bonne concordance entre les spectres de RMN du proton et du fluor permet de tirer de précieux renseignements dans le domaine encore mal connu de la RMN du fluor (voir conclusion générale).

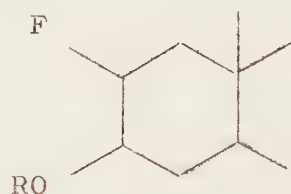


1

a : R = H
b : R = Ac

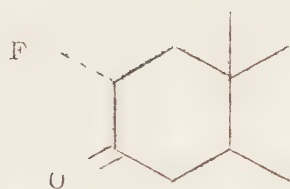


2

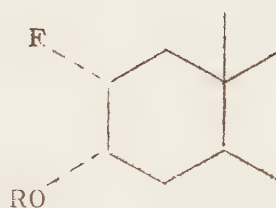


3

a : R = H
b : R = Ac

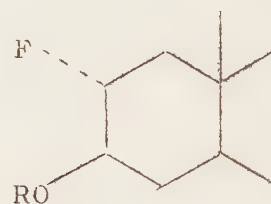


4



5

a : R = H
b : R = Ac

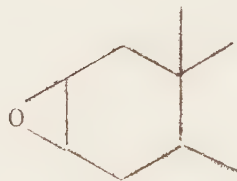


6

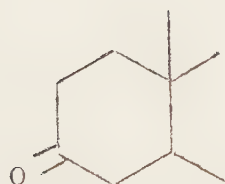
a : R = H
b : R = Ac



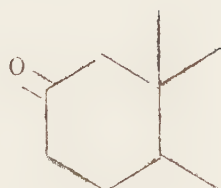
7



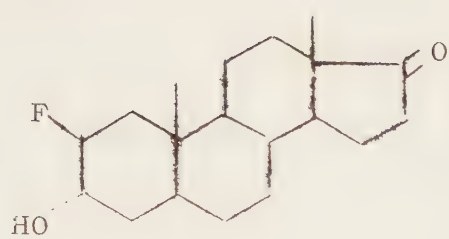
8



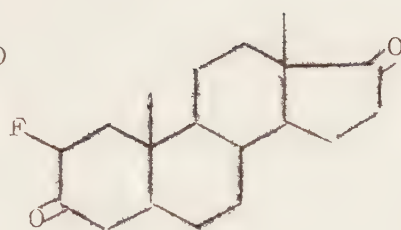
9



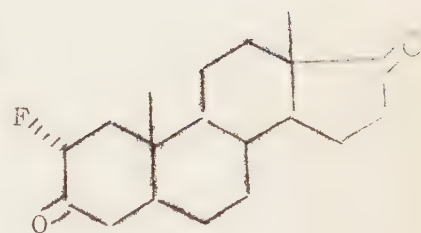
10



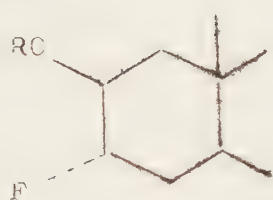
21



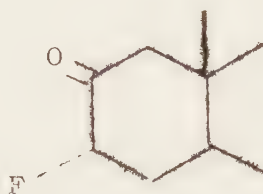
22



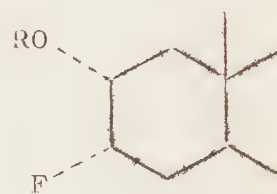
24



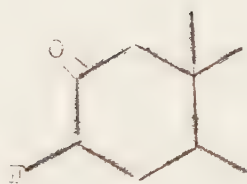
11 a : R = H
b : R = Ac



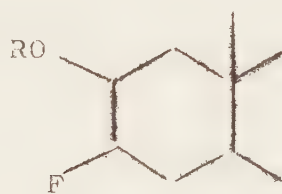
12



13 a : R = H
b : R = Ac

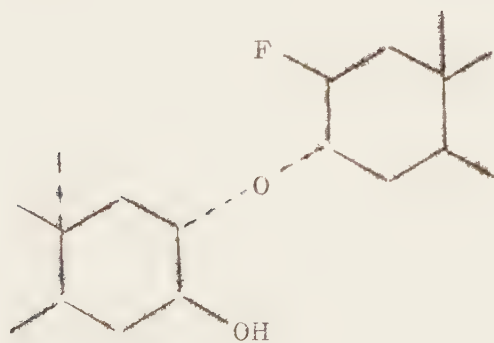


14

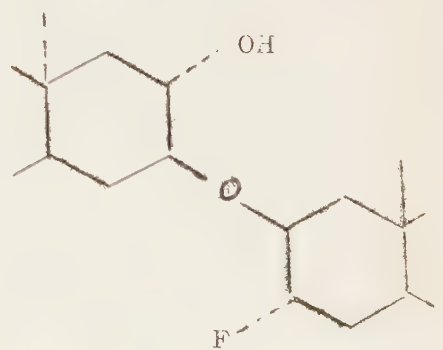


15

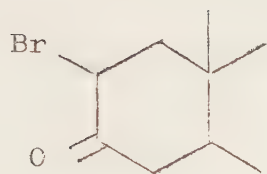
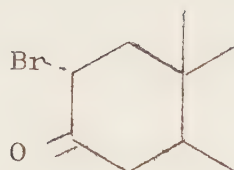
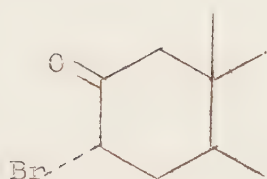
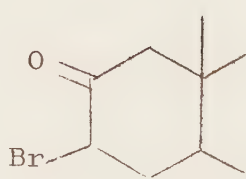
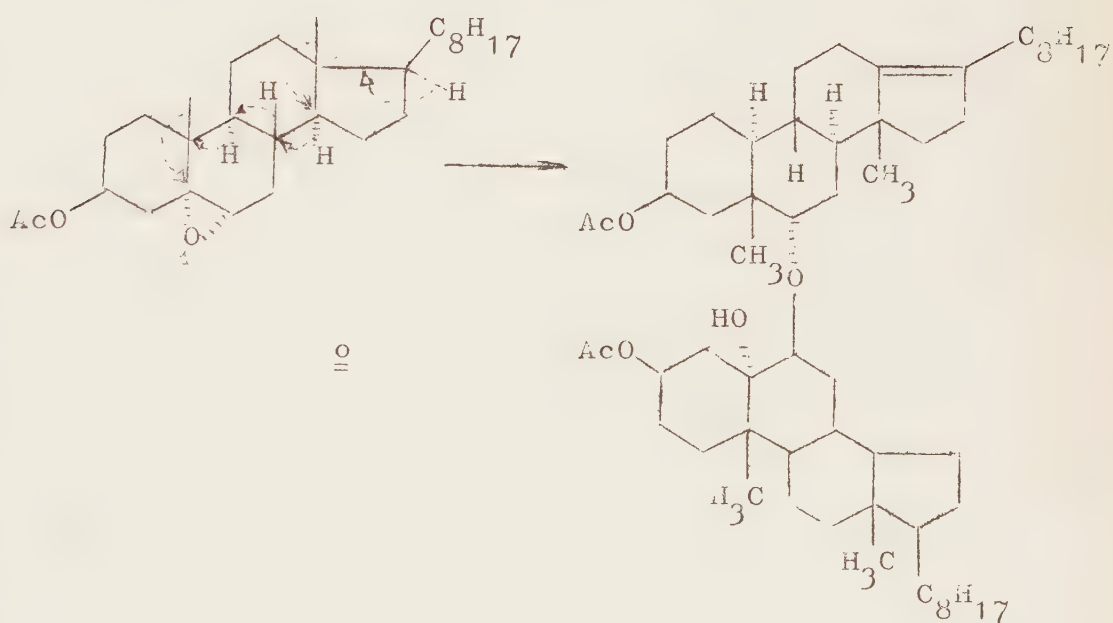
a : R = H
b : R = Ac



17



18

2c4c12c14c

CHAPITRE III

DERIVES DU DIMETHYL-4,4 (5 α) CHOLESTANE

L'époxy-2 α ,3 α diméthyl-4,4 (5 α) cholestane 107 (1), traité par l'acide fluorhydrique anhydre, fournit une fluorhydrine qui, par traitement alcalin, redonne l'époxyde de départ 107. Il s'agit donc d'une fluorhydrine trans dans laquelle l'hydroxyle est α et par conséquent le fluor β . On lui attribue la structure 101a en analogie avec l'ouverture des époxystéroïdes par HF (8,9,19,22). La structure 101a est démontrée par la séquence suivante :

Oxydée par la méthode de JONES, cette fluorhydrine fournit la fluorocétone 102.

Par réduction au borohydrure de sodium, la fluorocétone 102 conduit à une seule fluorhydrine 103a. Cette dernière, traitée en milieu alcalin, donne la diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-3 109. Il s'agit donc d'une fluorhydrine cis dans laquelle l'hydroxyle est en C-3 et le fluor en C-2. Par conséquent, dans 101a, le fluor est 2 β et l'hydroxyle 3 α ; dans 102, le fluor est 2 β et dans 104 il est 2 α ; dans 103a, le fluor est 2 α et l'hydroxyle est donc 3 α . La face β de la cétone 102 est encombrée à la fois par les deux méthyles en C-10 et C-4 et le fluor, ce qui explique qu'on^{n'} obtienne pas de fluorhydrine 101a. Placée dans des conditions équilibrantes, la fluorocétone 102 s'épimérise partiellement en 104. Les cétones 102 et 104 présentent en chromatographie sur couche mince le même R_F ; il n'est donc pas possible de les séparer par chromatographie.

Le mélange à l'équilibre est donc réduit par le borohydrure de sodium en présence d'acide borique. On obtient ainsi un mélange de trois produits.

- Le moins polaire (même R_F que 102) donne par traitement alcalin la diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-3 109 ; c'est donc une fluorhydrine cis de structure 105a.

- Le suivant (même R_F que 101a) donne, par traitement alcalin, l'époxy-2 β , 3 β diméthyl-4,4 (5 α) cholestane 108 ; il s'agit donc d'une fluorhydrine trans de structure 106a.

- Le plus polaire est la fluorhydrine 103a identifiée à un échantillon authentique et qui provient de la réduction de 102.

Position de l'atome de fluor et conformation du cycle A dans les fluorhydrines et leurs acétates

La fluorhydrine obtenue par ouverture de l'époxy-2 α , 3 α diméthyl-4,4 (5 α) cholestane 107 montre dans le proche infra-rouge deux vibrations O-H. L'une à 3647 cm⁻¹ qui correspond à un hydroxyle non lié par pont hydrogène et donc à une position axiale pour le fluor et l'hydroxyle, le cycle A étant sous forme chaise.

La seconde vibration à 3623 cm⁻¹ révèle l'existence d'un pont hydrogène, qui étant donné les configurations du fluor et de l'hydroxyle, n'est possible que pour une conformation bateau du cycle A.

Il faut donc admettre que les deux conformations I et II sont en équilibre dans la solution.

La bromhydrine correspondante 101c existe à peu près uniquement sous forme bateau (1).

Cette conformation étant imposée par des contraintes stériques, on conçoit aisément que le fluor, moins volumineux que le brome, conduise à des proportions plus voisines des deux isomères de conformation. En effet, dans le cas du cyclohexane monosubstitué, la différence d'énergie A entre la forme où le substituant est axial et la forme où il est équatorial est de 0,5 kcal/mole pour le brome et de 0,25 kcal/mole pour le fluor (60). L'équilibre conformationnel est confirmé par le spectre

de RMN.

Le signal du proton géminé au fluor est un doublet centré à 4,54 ppm ($^2J_{FH} = 49$ Hz). Chaque composante de ce doublet est un massif qu'il n'est pas possible de décomposer. Néanmoins, sa largeur à mi-hauteur (15 Hz), intermédiaire entre celle que l'on attendrait pour une position équatoriale du proton en C-2 (≈ 10 Hz) et celle que l'on attendrait pour une position axiale de ce même proton (≈ 20 Hz), milite en faveur de l'équilibre conformationnel.

Le proton géminé à l'hydroxyle donne lieu à un quadruplet. La plus grande constante de couplage (7,3 Hz confirmée par le spectre du fluor) est due au couplage avec le fluor cependant que la plus faible (4,7 Hz) est due au couplage avec le proton en C-2. Là encore, la constante de couplage est intermédiaire entre celle de la forme chaise et celle de la forme bateau. Le spectre du fluor est formé de 16 raies dont deux se superposent dans la région du centre.

La plus grande séparation (49,5 Hz) correspond à la constante de couplage géminé $^2J_{FH}$; la plus faible (7,0 Hz) correspond au couplage avec le proton en C-3 et ceci en accord avec le spectre de ce dernier proton.

Les deux séparations intermédiaires (35,6 et 20,0 Hz) sont dues au couplage du fluor avec les protons en C-1, et là encore leur valeur interdit la forme chaise.

Les spectres de RMN du proton et du fluor de l'acétate 101b sont différents de ceux de la fluorhydrine 101a.

Le proton géminé au fluor donne toujours lieu à un doublet ; chaque composante est un multiplet non résolu mais dont la faible largeur ($\Gamma = 6$ Hz) suggère la position équatoriale pour le proton en C-2. De même, le signal du proton en C-3 (multiplet de largeur à mi-hauteur 5,5 Hz) impose à celui-ci la position équatoriale.

Le spectre du fluor a l'aspect d'un triplet qui s'explique par l'existence d'un couplage gauche faible entre le

fluor et le proton en C-3.

Parmi les 16 raies, 8 se superposent dans la région du centre. On peut distinguer deux grandes séparations (46,6 Hz) correspondant au couplage géminé du fluor avec le proton en C-2 et au couplage vicinal du fluor avec le proton $H_{1\alpha}$; les deux dernières séparations (14,3 et 6,0 Hz) correspondent respectivement au couplage avec les protons $H_{1\beta}$ et $H_{3\beta}$.

De telles constantes de couplage ne sont compatibles qu'avec une position axiale du fluor et par suite une conformation chaise du cycle A.

Dans le cas de l'acétate 101b, l'énergie qui serait nécessaire pour faire basculer le cycle A de la forme chaise à la forme bateau n'est pas compensée par l'énergie du pont hydrogène existant dans 101a ; ceci explique que, malgré des interactions diaxiales semblables dans 101a et 101b,* l'acétate demeure sous forme chaise alors que l'alcool donne naissance à un équilibre conformationnel.

La fluorhydrine 103a présente dans le proche infrarouge une vibration O-H à 3617 cm^{-1} qui indique l'existence d'un pont hydrogène. Le proton géminé au fluor apparaît sous forme d'un doublet ($^2J_{\text{FH}} = 51,5\text{ Hz}$) ; chaque composante du doublet est un quadruplet, ce qui indique que le proton en C-2 fait le même angle de 60° avec les protons en C-1 et en C-3. Le proton géminé à l'hydroxyle donne lieu à un doublet dû au couplage vicinal avec le fluor ($^3J_{\text{FH}_2} = 33\text{ Hz}$). Un spectre à 100 MHz a permis d'observer le signal du proton équatorial $H_{1\beta}$ (qui sort à champ plus faible que $H_{1\alpha}$) et de déterminer les constantes de couplage $^3J_{\text{H}_2\text{H}_{1\beta}} = 14\text{ Hz}$ et $^3J_{\text{FH}_{1\beta}} = 12,0\text{ Hz}$.

* En effet, dans le cas du cyclohexane monosubstitué, la différence d'énergie A entre la forme où le substituant est axial et la forme où il est équatorial est de 0,7 kcal/mole aussi bien pour OH que pour OAc (60).

Cette dernière valeur est confirmée par le spectre du fluor. Parmi les 16 raies attendues, 4 se superposent deux à deux. On distingue deux grandes constantes de couplage de 48,9 Hz dues respectivement au couplage avec le proton géminé en C-2 et au couplage avec le proton vicinal $H_{1\alpha}$.

La constante suivante (32,7 Hz) est due au couplage du fluor avec le proton axial en C-3 ; la dernière constante enfin est attribuée au couplage du fluor avec le proton équatorial $H_{1\beta}$.

Les spectres de RMN du proton et du fluor de l'acétate 103b sont comparables à ceux de 103a. Le spectre du proton apparaît sous forme de deux doublets : le premier est dû au proton en C-2 et l'on reconnaît la grande constante de couplage géminé. $^2J_{FH} = 52$ Hz ; le doublet n'est pas décomposable plus avant ; néanmoins, la faible largeur de chaque pic ($\Gamma \approx 8$ Hz) suggère la position équatoriale pour le proton en C-2.

Le second doublet résulte du couplage du proton en C-3 avec le fluor ($^3J_{FH_3} = 33,1$ Hz)

Chaque composante du doublet est un doublet dû au couplage du proton en C-3 avec le proton en C-2 ($^3J_{H_3H_2} = 2,5$ Hz). Le spectre du fluor met en évidence trois grandes constantes de couplage ; la plus grande (52,0 Hz) correspond au couplage avec le proton géminé en C-2 ; la suivante (45,6 Hz) est due au couplage avec le proton vicinal axial $H_{1\alpha}$; la troisième (32,6 Hz) rend compte du couplage avec le proton vicinal axial $H_{3\alpha}$; il existe ensuite une constante de couplage faible (11,5 Hz) due au couplage avec le proton équatorial $H_{1\beta}$.

La fluorhydrine 105a montre dans le proche infra-rouge une vibration O-H à 3624 cm^{-1} traduisant l'existence d'un pont hydrogène entre le fluor et l'hydroxyle.

Le proton géminé au fluor donne lieu à un doublet ($^2J_{FH} = 46,5$ Hz) formé de deux massifs dont la largeur ($\Gamma \approx 23$ Hz) suggère une position axiale de ce proton.

Le proton géminé à l'hydroxyle apparaît sous forme d'un doublet de doublets dû au couplage avec le fluor ($^3J_{H_3F} = 9$ Hz) et

au couplage avec le proton en C-2 (${}^3J_{H_3H_2} = 2,4 \text{ Hz}$).

L'acétate 105b donne un spectre de RMN analogue à celui de 105a.

Le proton en C-3 apparaît encore sous forme d'un doublet de doublets, les constantes étant respectivement ${}^3J_{FH_3} = 7,5 \text{ Hz}$ et ${}^3J_{H_3H_2} = 2,3 \text{ Hz}$. Le proton en C-2 apparaît sous forme d'un doublet de massifs larges ($\Gamma = 26 \text{ Hz}$), l'un de ces massifs recouvrant partiellement le signal du proton en C-3.

La position équatoriale du fluor dans 105a et 105b est encore confirmée par le spectre de RMN du fluor qui se présente comme un doublet, la constante de couplage ${}^2J_{FH}$ étant respectivement de 45,9 et 44,9 Hz ; chaque composante du doublet a l'allure d'un quadruplet car les trois constantes de couplage ${}^3J_{FH_3}$, ${}^3J_{FH_{1\alpha}}$ et ${}^3J_{FH_{1\beta}}$ sont pratiquement égales entre elles et voisines de 7,1 Hz aussi bien pour 105a que pour 105b.

La fluorhydrine 106a possède une vibration O-H à 3624 cm^{-1} indiquant l'existence d'un pont hydrogène entre le fluor et l'hydroxyle.

Le proton géminé au fluor apparaît sous forme d'un doublet de massifs larges ($\Gamma \approx 30 \text{ Hz}$) qui confirme la position équatoriale du fluor. Le proton géminé à l'hydroxyle donne lieu à un quadruplet dû au couplage avec le fluor (${}^3J_{FH_3} = 9,5 \text{ Hz}$) et avec le proton en C-2 (${}^3J_{H_3H_2} = 12,5 \text{ Hz}$) ; cette dernière valeur rend compte de la position trans diaxiale des protons en C-2 et C-3.

L'acétate 106b montre un spectre semblable à celui de 106a mais plus difficilement exploitable car le signal du proton géminé à l'acétoxyyle est partiellement recouvert par le signal du proton géminé au fluor.

Les spectres du fluor de 106a et 106b se présentent, tout comme ceux de 105a et 105b, sous la forme d'un doublet

qu'il n'est pas possible de décomposer plus avant ; toutefois, il est possible d'isoler les raies extérieures et d'évaluer, d'après la distance de leurs milieux, la somme des constantes de couplage $^3J_{\text{FH}_3} + ^3J_{\text{FH}_{1\alpha}} + ^3J_{\text{FH}_{1\beta}}$ (27,5 Hz pour 106a et 25,5 Hz pour 106b).

Ceci permet d'observer, par rapport à 105a et 105b, un élargissement des composantes du doublet qui rend compte de la position axiale du proton en C-3.

Spectres infra-rouge et RMN des alcools et des
acétates diméthyl-4,4 (5 α) cholestaniques

Tableau IX

Configuration	IR ν_{OH} cm ⁻¹	Signal du proton en C-2			Signal du proton en C-3	
		δ_H ppm	$^2J_{FH}$ (Hz)	Composante du doublet	δ_H ppm	
F-2 β , OH-3 α ==== 101a	3647 3623	4,54	49	Multiplet ($\Gamma = 15$)	3,45	Quadruplet ($J_1 = 4,7$ $^1J_2 = 7,3$)
F-2 β , OAc-3 α ==== 101b		4,53	44,6	Multiplet non résolu ($\Gamma=6$)	4,77	Multiplet non résolu ($\Gamma=5,5$)
F-2 β , OH-3 β ==== 103a	3617	4,74	51,5	Quadruplet ($J \simeq 3,2$)	2,88	Doublet ($^3J_{FH_3} = 33$)
F-2 β , OAc-3 β ==== 103b		4,75	52	Multiplet non résolu ($\Gamma \simeq 8$)	4,36	Doublet de doublets ($^3J_{FH_3} = 33,1$)
F-2 α , OH-3 α ==== 105a	3624	4,79	46,5	Multiplet non résolu ($\Gamma=23$)	3,54	Doublet de doublets ($^3J_{FH_3} = 9$)
F-2 α , OAc-3 α ==== 105b		4,79	46	Multiplet non résolu ($\Gamma=26$)	5,33	Doublet de doublets ($^3J_{FH_3} = 7,5$)
F-2 α , OH-3 β ==== 106a	3634	4,50	52	Multiplet non résolu ($\Gamma \simeq 30$)	3,11	Quadruplet ($J_1 = 9,5$; $J_2 = 12,5$)
F-2 α -OAc-3 β ==== 106b		4,48	45	Multiplet non résolu ($\Gamma \simeq 33$)	4,72	Multiplet

RMN du fluor des alcools et des acétatesdiméthyl-4,4 (5 α) cholestaniques

Tableau X

Configu- ration	δ_F ppm	$^2J_{FH_2}$ (Hz)	$^3J_{FH_{1\alpha}}$ (Hz)	$^3J_{FH_{1\beta}}$ (Hz)	$^3J_{FH_3}$ (Hz)	$^3J_{FH_{1\alpha}} + ^3J_{FH_{1\beta}} + ^3J_{FH_3}$ (Hz)
F-2 β , OH- 3 α <u>101a</u>	170,6	49,5	35,6	20,0	7,0	
F-2 β , OAc -3 α <u>101b</u>	178,0	46,6	46,6	14,3	6,0	
F-2 β , OH- 3 β <u>103a</u>	196,9	48,9	48,9	12,8	32,7	
F-2 β -OAc 3 β <u>103b</u>	195,0	52,0	45,6	11,5	32,6	
F-2 α -OH- 3 α <u>105a</u>	169,3	45,9	$\sim 7,1$	$\sim 7,1$	$\sim 7,1$	
F-2 α -OAc -3 α <u>105b</u>	192,0	44,9	$\sim 7,1$	$\sim 7,1$	$\sim 7,1$	
F-2 α -OH- 3 β <u>106a</u>	191,5	51,0				27,5
F-2 α -OAc -3 β <u>106b</u>	191,3	49,9				25,5

Etude des cétones fluorées - Position de l'équilibre

Fluoro-2 β diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-3 $\underline{\underline{102}}$

La fluorocétone $\underline{\underline{102}}$ présente en infra-rouge une bande de vibration C=O à 1740 cm^{-1} et en ultra-violet un maximum d'absorption à 294 nm (tableau XI). Les déplacements observés par rapport à la diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-3 $\underline{\underline{109}}$ ($+28\text{ cm}^{-1}$ et $+12\text{ nm}$) ne permettent pas d'établir de façon définitive la position du fluor. L'effet Cotton est positif ($+2,71$) alors que celui de la diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-3 est négatif. L'atome de fluor est donc situé dans un octant négativant. Or, un fluor en C-2 β se trouve dans un octant positivant si le cycle A est sous forme chaise ; c'est ce qui a été observé pour la fluoro-2 β (5 α) cholestanone-3 $\underline{\underline{2.0}}$. On est donc amené à envisager pour le cycle A de $\underline{\underline{102}}$ une forme bateau, la position du fluor 2 β étant équatoriale.

Le proton géminé au fluor apparaît sous forme d'un doublet ($^2J_{\text{FH}} = 50,5\text{ Hz}$) de 4 raies ($J_1 = 7,4\text{ Hz}$; $J_2 = 10,9\text{ Hz}$). Il est possible sur un spectre à 100 MHz d'identifier les raies des protons en C-1.

On obtient ainsi les constantes de couplage $^2J_{\text{H}_{1\alpha}\text{H}_{1\beta}} = 13,6\text{ Hz}$, $^3J_{\text{FH}_{1\alpha}} = 6,0\text{ Hz}$ et $^3J_{\text{FH}_{1\beta}} = 29,0\text{ Hz}$; ces dernières sont en accord avec les valeurs mesurées sur le spectre du fluor.

Celui-ci se présente comme un octuplet qui permet de distinguer les constantes de couplage $^2J_{\text{FH}} = 49,3\text{ Hz}$, $^3J_{\text{FH}_{1\alpha}} = 7,2\text{ Hz}$ et $^3J_{\text{FH}_{1\beta}} = 26,9\text{ Hz}$.

Les valeurs des constantes de couplage vicinales fluor-hydrogène et hydrogène-hydrogène excluent la forme chaise. Les paramètres de RMN de la fluorocétone $\underline{\underline{102}}$ sont très voisins de ceux de la bromo-2 β diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-3 $\underline{\underline{102c}}$ (1) et de la bromo-2 β lanostène-8 one-3 $\underline{\underline{132}}$ (tableau XII).

Cette dernière, décrite par BARTON, LEWIS et Mc GHIE (61) a vu sa conformation confirmée par Abraham et Holker (62).

Ces deux cétones sont sous une forme bateau déformée "en deçà", les carbones C-3 et C-10 étant en proue et en poue ; .

l'angle dièdre entre H_2 et $H_{1\beta}$ vaut 16° pour 102 et 19° pour 132, l'angle dièdre entre H_2 et $H_{1\alpha}$ vaut 136° pour 102 et 139° pour 132.

D'après les spectres de RMN, il est donc légitime de penser que la structure de 102 est également un bateau C-3/C-10 déformé vers la forme croisée III, l'angle dièdre entre le fluor et le proton $H_{1\alpha}$ étant de l'ordre de 100° et l'angle dièdre entre le fluor et le proton $H_{1\beta}$ étant de l'ordre de 20° . (voir figure 4)

Une telle conformation explique l'effet Cotton positif par la présence du fluor dans un octant postérieur négativant ; la bromo-2 β diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-3 ^{102c} dont la conformation est très voisine présente elle aussi un effet Cotton positif mais qui s'explique par la présence du brome dans un octant antérieur négativant, la longueur de la liaison C-Br (1,94 Å) permettant au brome de plonger dans un octant antérieur (55). On peut penser que la liaison C-F plus courte (1,37 Å) impose au fluor de rester dans un octant postérieur, ce qui explique que le brome et le fluor en position équatoriale aient la même influence sur l'effet Cotton, alors qu'en position axiale, ils ont des effets contraires.

Fluoro-2 α diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-3 104

Les spectres infra-rouge et ultra-violet, ainsi que la courbe de dichroïsme circulaire de la fluorocétone 104 (tableau XI) sont en accord avec une position équatoriale du fluor, sans permettre toutefois une conclusion définitive.

Le proton géminé au fluor apparaît sous forme d'un doublet de 4 raies ($J_1 = 6,7$ Hz ; $J_2 = 13$ Hz). Là encore les paramètres sont voisins de ceux de bromo-2 α diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-3 ^{104c} et bromo-2 α lanostène-8 one-3 134 (61, 62)

(tableau XII).

Le spectre du fluor a l'allure d'un triplet ; en fait, la raie centrale est élargie et on peut y distinguer deux raies qui ne se superposent que partiellement ; on peut évaluer une séparation de 2 Hz environ et par suite, les constantes de couplage du fluor avec les protons en C-1 sont respectivement de 7,1 et 9,1 Hz. Cette observation signifie que le fluor ne fait pas rigoureusement le même angle dièdre avec les deux protons en C-1 ; en d'autres termes, le cycle A n'est pas sous la forme d'une chaise pure, mais sous la forme d'une chaise légèrement déformée. *

Cette remarque vient confirmer l'analogie entre les spectres de RMN du proton de 104 de la bromo-2 α diméthyl-4,4 104c (5 α) cholestanone-3 et de la bromo-2 α lanostène-8 one-3 134 qui elles aussi adoptent une forme chaise déformée.

* Ce résultat est valable dans la mesure où l'on admet que les constantes de couplage géminé $H_{\text{équatorial}} - H_{\text{axial}}$ et $H_{\text{équatorial}} - H_{\text{équatorial}}$ sont égales entre elles et que les constantes $F_{\text{équatorial}} - H_{\text{axial}}$ et $F_{\text{équatorial}} - H_{\text{équatorial}}$ sont égales entre elles.

Caractéristiques spectrales des fluoro-2 diméthyl-
4,4 cétones-3

Tableau XI

Structure	Infra-rouge $\nu_{C=O}$ (cm ⁻¹) CCl ₄	Ultra-violet λ_{max} (nm) (ϵ_{max}) cyclo- hexane	Dichroïsme cir- culaire λ_{max} (nm) ($\Delta\epsilon_{max}$) dioxanne
one-3 <u>102</u>	1712	282 (33)	305 (-0,31)
fluoro-2 β one-3 <u>102</u>	1740	294 (21)	296-298 (+2,55) 291 (+2,71)
fluoro-2 α one-3 <u>104</u>	1735	296 (26)	314-316 (+0,19) 280-282 (-0,28)

Tableau XII

Structure	RMN du proton				RMN du fluor			
	δ_H (ppm)	$^2J_{FH}$	$^3J_{HH_{1\beta}}$	$^3J_{H_2H_{1\alpha}}$	δ_F (ppm)	$^2J_{FH_{\alpha}}$	$^3J_{FH_{1\alpha}}$	$^3J_{FH_{1\beta}}$
Fluoro-2 β one-3 <u>102</u>	5,13	50,5	10,9	7,4	190,3	49,3	26,9	7,2
Bromo-2 β - one-3 <u>132</u>	5,08		11,1	8,1				
Bromo-2 β one-3 <u>102α</u>	5,13		12	9				
Fluoro-2 α one-3 <u>104</u>	5,11	48,5	6,7	13	196,4	47,9		
Bromo-2 α one-3 <u>134</u>	5,12		5,7	13,4				
Bromo-2 α one-3 <u>104α</u>	5,13		6	14				

Equilibrage des fluorocétones $\underline{102}$ et $\underline{104}$

Les proportions des deux épimères à l'équilibre ne sont pas accessibles directement, étant donné que les deux fluorocétones ne sont pas séparables par chromatographie ; néanmoins, lorsqu'on réduit le mélange à l'équilibre, on obtient 20 % de fluoro-2 β (5 α) cholestanol-3 β $\underline{103a}$ provenant de la fluoro-2 β (5 α) cholestanone-3 $\underline{102}$. On a donc ainsi une estimation de la proportion de cet épimère à l'équilibre, soit 20 % environ.

L'étude de l'équilibrage par dichroïsme circulaire conduit aux proportions suivantes :

Fluoro-2 β diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-3 $\underline{102}$
21 + 3 %

Fluoro-2 α diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-3 $\underline{104}$
79 + 3 %

Ces résultats sont à rapprocher de ceux des bromocétones correspondantes $\underline{102c}$ et $\underline{104c}$, 17 + 5 % d'épimère 2 β et 83 + 5 % d'épimère 2 α à l'équilibre.

La remarque, précédemment faite, sur la tendance de l'halogène à adopter la position équatoriale n'est plus valable dans ce cas, étant donné que l'halogène est équatorial aussi bien dans l'épimère 2 β que dans l'épimère 2 α .

Stéreochimie de l'ouverture de

l'époxyde 107

L'ouverture de l'époxyde 107 se fait de façon normale, c'est-à-dire diaxiale.

Les produits secondaires, nombreux et en faible proportion, n'ont pas été étudiés.

Pour obtenir des résultats reproductibles, il faut opérer, cette fois, dans des conditions rigoureusement contrôlées.

Les concentrations optimales sont bien définies, en particulier, les proportions relatives de fluorure de potassium et d'acide fluorhydrique doivent être de 0,25 mole de fluorure de potassium pour une mole d'acide fluorhydrique : la concentration en ions nucléophiles doit être suffisante pour permettre l'attaque de ceux-ci sur l'époxyde protoné, mais elle ne doit pas être trop élevée afin que le milieu reste assez acide pour pouvoir protoner l'époxyde.

De plus, la température doit être maintenue entre -40°C et -60°C . Au-dessous de -60°C , la réaction ne se fait pas, et au-dessus de -40°C , le rendement en produit d'ouverture normale s'abaisse considérablement, les produits "anormaux" deviennent plus nombreux et représentent jusqu'à 80 % des produits obtenus.

Cette influence de la température avait déjà été constatée (63).

Néanmoins, les conditions optimales étant remplies, le rendement en produit d'ouverture normale (43 %) est reproductible et on constate encore l'analogie du comportement de HF et des autres halogénures d'hydrogène en ce qui concerne le produit d'ouverture.

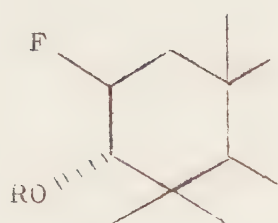
Conclusion

L'examen des produits fluorés en C-2 permet de tirer les conclusions suivantes :

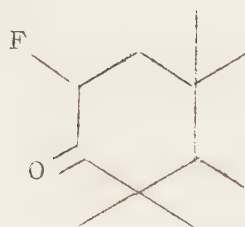
- l'ouverture de l'époxyde 107 obéit encore à la règle de l'ouverture diaxiale

- nous avons pu mettre en évidence un équilibre conformationnel pour la fluorhydrine 101a et une forme bateau légèrement déformée pour la fluorocétone 102 et constater une fois de plus l'analogie conformationnelle entre dérivés fluorés et dérivés bromés

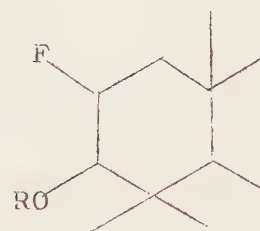
- la fluorocétone 102 permet d'obtenir les constantes de couplage vicinales J_{FH} pour des angles de l'ordre de 100° et 20° .



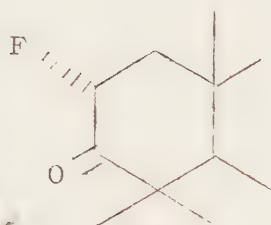
101 ε : R = H
b : R = Ac



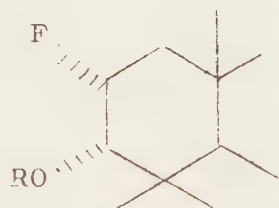
102



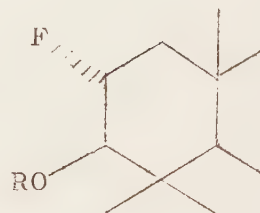
103 ε : R = H
b : R = Ac



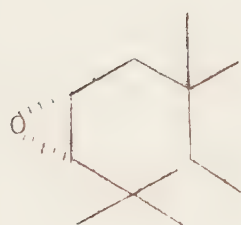
104



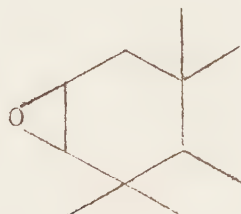
105 a : R = H
b : R = Ac



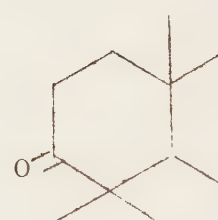
106 ε : R = H
b : R = Ac



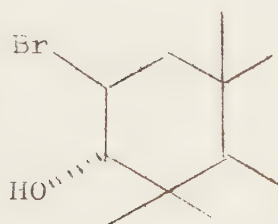
107



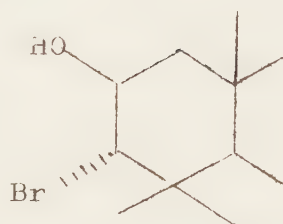
108



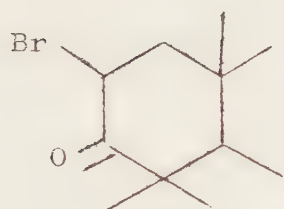
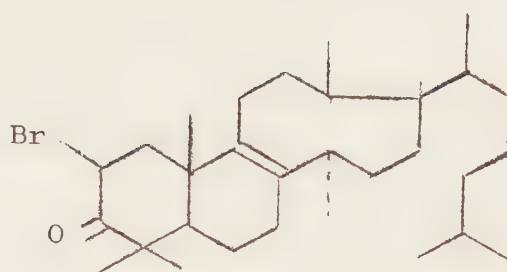
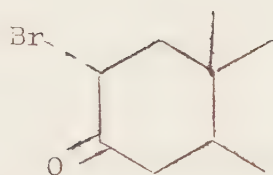
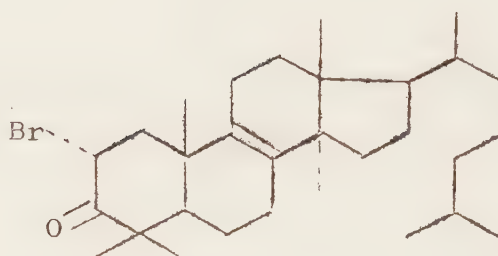
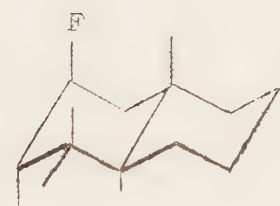
109



101c

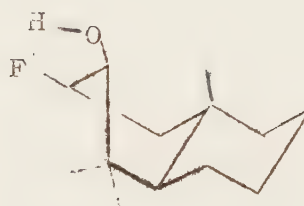


111c

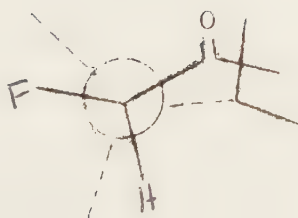
102c132c104c134c

OH

I



II



III

fig. 4

Ouverture de l'époxy 2 β , 3 β diméthyl-4,4 (5 α)

cholestane 108

Détermination de la position du fluor

Traité par l'acide fluorhydrique anhydre, l'époxyde 108 conduit à un produit A qui a été purifié selon la technique exposée.

D'après des exemples précédents d'ouverture d'époxydes semblables (1,2,61,66,67), on peut penser que A sera ou bien le produit d'ouverture normale, c'est-à-dire diaxiale, ou bien le produit d'ouverture anormale, c'est-à-dire diéquatoriale.

Le produit diéquatorial serait le fluoro-2 α diméthyl-4,4 (5 α) cholestanol-3 β 106a préparé précédemment ; or A n'est pas la fluorhydrine 106a.

Le produit diaxial serait le fluoro-3 α diméthyl-4,4 (5 α) cholestanol-2 β qui, en milieu alcalin, devrait donner l'époxyde de départ 108.

Or, par traitement alcalin, A donne un produit D différent de 108.

On a tout d'abord vérifié que A contenait bien du fluor : le test alizarine- zuconium (68) s'est révélé positif sur A et négatif sur D.

La spectroscopie infra-rouge révèle que A est un alcool (3639 et 3611 cm⁻¹) siège d'un équilibre conformationnel. Par acétylation, A conduit à l'acétate A₁ et par oxydation, à la cétone B*.

Par réduction, B fournit trois produits : C (90 %) et A + A' (traces).

Par acétylation, C conduit à l'acétate C₁.

* Il est à noter que B a été obtenu aussi bien par oxydation selon JONES que par oxydation chromique en milieu tamponné ; la facilité de l'oxydation suggère donc que le fluor n'est pas en α de l'hydroxyle.

Le spectre infra-rouge du produit d'élimination D montre qu'il n'y a plus d'hydroxyle dans D ; on peut donc penser que D est un époxyde et ceci implique que le fluor n'est pas très éloigné du carbone C-2 portant l'hydroxyle ; comme il ne se trouve ni sur C-1, ni sur C-3, il reste trois possibilités, c'est-à-dire C-4, C-5 et C-10 impliquant des migrations de méthyle et d'hydrure.

Cette migration est confirmée par le produit d'élimination E de la cétone B : en milieu acide, comme en milieu alcalin *, la cétone B conduit à une cétone conjuguée E ($\lambda_{\text{max}} = 260 \text{ nm}$; $\epsilon = 11000$).

Le spectre de RMN de E indique la présence de deux méthyles sur double liaison à 112,5 et 109,2 Hz ; il peut donc s'agir de la cétone $\underline{\underline{124}}$.

La structure $\underline{\underline{124}}$ a été confirmée de la manière suivante : en réduisant $\underline{\underline{124}}$ par $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$, on a obtenu l'hydrocarbure $\underline{\underline{126}}$ qui a été identifié à un échantillon authentique (64).

Ceci permet d'éliminer immédiatement la position C-10 pour le fluor et semble éliminer également la position C-5 ; toutefois, on peut penser qu'une double liaison Δ^4 produite par élimination d'un fluor en C-5 s'isomériserait immédiatement en Δ^3 mais une telle élimination est-elle possible dans les conditions utilisées ?

Un premier élément de réponse est constitué par l'examen des signaux des méthyles de tous les produits fluorés de cette série : si le fluor est en C-4, le méthyle en C-4 doit apparaître sous forme d'un doublet de constante de couplage 20 Hz ; or, parmi tous les signaux des méthyles, on n'observe pas une

* En milieu alcalin, les rendements sont très mauvais, la cétone conjuguée se dégrade au fur et à mesure de sa formation, bien que l'opération soit conduite sous atmosphère d'azote.

telle constante de couplage ; néanmoins, ceci ne constitue pas une preuve suffisante ; les signaux peuvent se recouvrir.

Si le fluor est en C-5, l'élimination peut s'expliquer de la façon suivante : en milieu acide, il se forme le carbocation 127 qui évolue par l'intermédiaire de 128 pour donner la cétone 124.

Pour vérifier cette hypothèse, on a traité l'acétate A₁ dans les mêmes conditions d'acidité que la cétone B. On a alors obtenu un produit F qui présente en infra-rouge les bandes d'un acétate, qui possède une double liaison (test au tétra-nitrométhane positif) et un méthyle sur double liaison (99 Hz) ; il ne peut donc s'agir que de l'acétate 129. Par conséquent, le fluor est en C-5. Il reste maintenant à déterminer sa configuration.

Détermination de la configuration du fluor

Le spectre infra-rouge de l'alcool d'ouverture A présente deux bandes OH à 3639 et 3611 cm⁻¹ et indique donc qu'on est en présence d'un équilibre conformationnel, l'une des formes permettant la formation d'un pont hydrogène entre le fluor et l'hydroxyle. D'après le mode de formation de A, l'hydroxyle est β, le pont hydrogène suggère donc que le fluor soit également β, la jonction des cycles A et B étant alors cis ; la structure correspondante est 121a. La configuration du fluor est déterminée sans ambiguïté par les spectres de RMN du fluor des produits A, A₁, B, C et C₁. Dans tous ces produits, le fluor apparaît sous forme d'un doublet ; la constante de couplage est de l'ordre de 30 Hz et chaque raie du doublet est un pic de faible largeur (16,9 à 25 Hz).

Ceci exclut à la fois les configurations 4α, 4β et 5α pour le fluor.

En effet, le fluor en C-4 serait couplé avec les protons du méthyle en C-4 avec une constante de couplage de 20 Hz, et avec les protons H_{5α} et H_{3β} ; on obtiendrait un signal plus compliqué et plus large.

Le fluor 5α serait couplé avec le proton $H_{6\beta}$ avec une constante de couplage de 45 Hz environ. Le fluor est donc bien 5β ; la constante de couplage de 30 Hz est due au couplage avec le proton $H_{4\alpha}$.

Chaque raie du doublet est la superposition des raies dues au couplage du fluor avec les protons $H_{6\alpha}$ et $H_{6\beta}$.

Cette valeur de 30 Hz pour la constante de couplage entre fluor et hydrogène trans diaxiaux peut sembler faible.

Elle peut s'expliquer en partie par l'influence de l'électronégativité du substituant en C-4 (88). En effet, on a pu relier la constante de couplage $^2J_{FH}$ à la somme des électronégativités des substituants $\sum E$ fixés sur les carbones de liaison autres que le fluor et l'hydrogène pris en considération. Elle décroît de façon linéaire lorsque cette somme croît. Les valeurs voisines de 30 Hz obtenues ^{pour} des fluoroalcools et fluorosacétates équatoriaux à fluor axial viennent se placer sur la droite obtenue. Mais la présence d'un méthyle en C-4 ne devrait pas donner une valeur aussi faible pour $^2J_{FH}$ (d'après la courbe on peut attendre une valeur de 38 à 40 Hz pour $^2J_{FH}$).

On peut invoquer de plus une certaine déformation du cycle A qui modifierait légèrement l'angle dièdre entre le fluor et l'hydrogène $H_{4\alpha}$; cette déformation serait due aux interactions sur la face α des hydrogènes en C-3, C-7, C-9 et du substituant en C-2.

De l'étude des spectres de RMN du fluor, il résulte que le produit A d'ouverture de l'époxyde 108 a la structure 121a. Par oxydation, 121a fournit la cétone B de structure 122. Par réduction 122 conduit à un mélange des deux alcools 121a et 123a (produit C).

Conformation des alcools et des acétates 5 β fluorés

Comme nous l'avons déjà vu, l'alcool 121a présente en infra-rouge une double bande de vibration O H à 3639 et 3611 cm^{-1} .

L'existence d'un pont hydrogène entre le fluor et l'hydroxyle 2 β n'est possible que si le cycle A est sous la forme bateau, les carbones C-2 et C-5 étant en proue et en poupe. Nous sommes donc en présence d'un équilibre conformationnel qui est confirmé par le spectre de RMN.

Le proton géminé à l'hydroxyle donne lieu à un multiplet de largeur à mi-hauteur 23 Hz intermédiaire entre celle qu'on attendrait pour la chaise pure et celle qu'on attendrait pour le bateau pur. En effet, dans 121b, le proton géminé à l'acétoxyde apparaît sous forme d'un multiplet plus large ($J = 34$ Hz). Ceci montre que l'acétate 121b est sous forme chaise, ce qui se conçoit aisément car la forme bateau n'est plus stabilisée par le pont hydrogène qui existe dans 121a.

L'alcool 123a possède une bande de vibration OH à 3643 cm^{-1} indiquant qu'il n'existe pas de pont hydrogène entre le fluor et l'hydroxyle.

Le proton géminé à l'hydroxyle apparaît sous forme d'un quadruplet, par conséquent, ce proton fait le même angle avec les protons $H_{1\alpha}$, $H_{1\beta}$ et $H_{3\beta}$ et l'hydroxyle est axial.

Le proton géminé à l'acétoxyde dans l'acétate 123b donne un quadruplet tout à fait comparable. Il en résulte que dans 123a et 123b, le groupe OR est axial, le cycle A étant sous forme chaise.

Spectres infra-rouge et de RMN des alcools
et des acétates 5 β -fluorés

TABLEAU XIII

Configura- tion	IR ν_{OH} cm ⁻¹	RMN du proton en C-2		RMN du fluor *		
		δ_H (ppm)	Signal	δ_F (ppm)	$^2J_{FH}$	Γ (Hz)
OH-2 β <u>31a</u>	3639	3,25	Multiplet	166,9	27,5	16,9
	3611		($\Gamma = 23$)			
OAc-2 β <u>31b</u>		4,58	Multiplet	169,1	30,6	25
			($\Gamma \approx 34$)			
OH-2 α <u>33a</u>	3643	3,78	Quadruplet	169,8	30,6	20,4
			($J_{H_2H_{1\alpha}} =$ $J_{H_2H_{1\beta}} = 2,5$)			
OAc-2 α <u>33b</u>		4,93	Quadruplet	170,4	30,6	19,4
			($J_{H_2H_{1\alpha}} =$ $J_{H_2H_{1\beta}} = 2,2$)			

Solvant : $CDCl_3$

* à 54,1 MHz

Etude de la cétone 122

La cétone 122 présente en infra-rouge une vibration carbonyle à 1720 cm^{-1} et en ultra-violet un maximum d'absorption à 294 nm.

Le spectre du fluor est un doublet centré à 173,2 ppm. La largeur à mi-hauteur de chaque pic est de 18,3 Hz. Ceci confirme la configuration 5β du fluor et la conformation chaise du cycle A.

Stereochimie de l'ouverture de l'époxyde 108

Pour interpréter l'ouverture diéquatoriale de l'époxy- 2β , 3β (5α) lanostane, BARTON, LEWIS et Mc GHIE font intervenir une forme bateau du cycle A. Si nous considérons pour l'époxyde 108 une telle forme bateau IV, nous constatons que le méthyle en C-4 α se trouve axial et en position trans par rapport à la liaison C_3-O qui elle aussi est axiale. Il peut donc se produire une migration de ce méthyle conduisant au carbocation 130.

Par une migration d'hydrure, 130 donne naissance à 131. L'attaque nucléophile se fait alors sur le carbocation 131.

Il existe deux possibilités

- attaque par la face α
- attaque par la face β

Si on examine un modèle moléculaire, on constate que l'attaque par la face α conduit à un état de transition chaise dans lequel il existe trois interactions diaxiales sur la face β (méthyle en C-10, hydroxyle en C-2 et méthyle en C-4) et deux interactions diaxiales (méthyle en C-3 et fluor en C-5) sur la face α . Tandis que l'attaque par la face β conduit à un état de transition dans lequel, sur la face β , seul le fluor en C-5 est axial, et sur la face α , il n'existe que des interactions

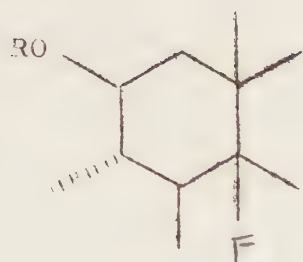
diaxiales d'hydrogène.

On peut encore se demander pourquoi l'attaque ne se produit pas sur le carbone en C-2 comme dans le cas de HBr. En effet, l'ouverture diéquatoriale de l'époxy-2 β , 3 β diméthyl-4,4 (5 α) cholestane a été interprétée de la manière suivante (1) : comme l'attaque nucléophile de Br⁻ a un caractère SN₂ marqué, elle est gênée sur le carbone C-3 qui est néopentylique et elle se produit plus rapidement sur le carbone C-2. On pourrait légitimement attendre un comportement semblable des ions nucléophiles présents dans le système HF/KF/CH₂Cl₂.

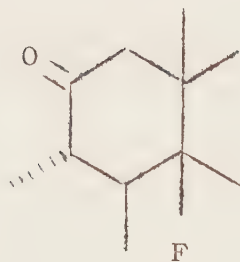
On peut penser que l'attaque de ces nucléophiles est plus lente que celle de Br⁻ et que par conséquent, les migrations du méthyle en C-4 α et de l'hydrure ont la possibilité de s'effectuer.

Conclusion

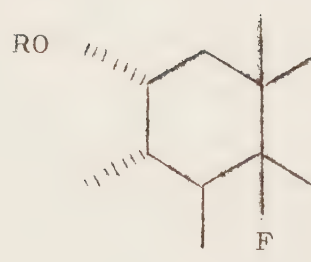
Nous avons déterminé la stéréochimie de l'ouverture de l'époxyde 108 dans les conditions dans lesquelles nous opérons, et, nous avons mis en évidence une différence dans le comportement de HF et de HBr ; mais il faut être prudent dans les conclusions car les conditions expérimentales sont défavorables (milieu hétérogène).



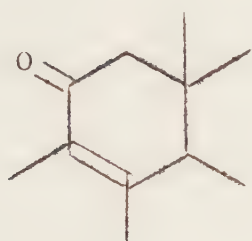
121
 $L_a : R = H$
 $L_b : R = Ac$



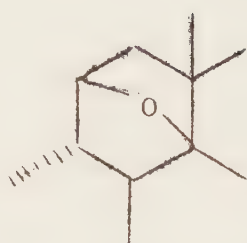
122 B



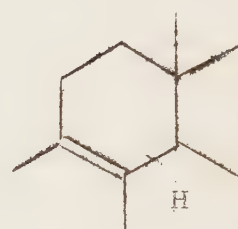
123
 $C_a : R = H$
 $C_1a : R = Ac$



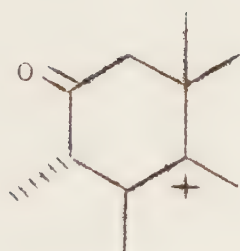
124



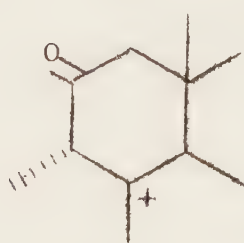
125



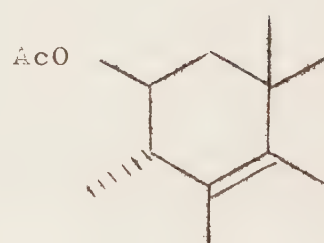
126



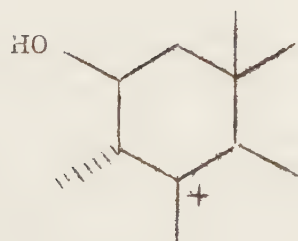
127



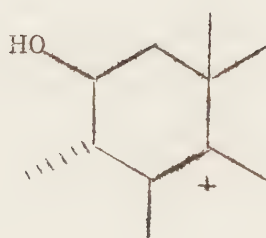
128



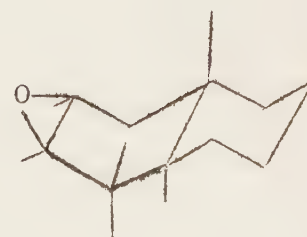
129



130



131



IV

C O N C L U S I O N

C O N C L U S I O N

CONCLUSION GENERALE

Les dérivés fluorés synthétisés au cours de ce travail permettent de tirer un certain nombre d'enseignements sur le comportement du fluor.

L'ouverture des époxydes 7, 8 et 107 par HF se fait de façon normale, c'est-à-dire diaxiale.

L'ouverture "anormale" de 108 peut s'interpréter par l'attaque du méthyle en C-4 α sur le carbone C-3 de l'époxyde sous forme bateau, suivie d'une migration d'hydrure et de l'attaque nucléophile sur le carbocation ainsi formé.

Les dérivés fluorés de la série cholestane sont tous sous forme chaise ou du moins ne s'écartent pas sensiblement de la forme chaise. On a mis en évidence un équilibre conformationnel pour la fluoro-2 β diméthyl-4,4 (5 α) cholestanol-3 α 101a et une forme bateau pour la fluoro-2 β diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-3 102.

L'équilibrage des fluorocétones a confirmé la tendance du fluor à adopter la position équatoriale.

L'influence d'un fluor axial sur l'effet Cotton d'une α -halocétone est opposée à celle d'un brome axial ; l'influence d'un fluor équatorial est la même que celle d'un brome équatorial ; ceci est dû à la différence des longueurs des liaisons C-Br et C-F.

Enfin, ces dérivés ont contribué à apporter des enseignements sur la RMN du fluor. Ils ont permis de confirmer que le déplacement chimique d'un fluor fixé sur un carbone secondaire est compris entre 178 et 204 ppm (88, 89).

Ils ont permis de mettre en évidence l'influence de la stéréochimie des substituants voisins sur le déplacement chi-

mique, en accord avec la suggestion de HALL et MANVILLE concernant les fluoropyranosides (90, 93). La constante de couplage vicinal entre un atome de fluor et un atome d'hydrogène trans peut être reliée à la somme des électronégativités des substituants fixés sur les carbones de liaison autres que le fluor et l'hydrogène considéré. Les valeurs données par nos dérivés fluorés se placent sur la droite ainsi obtenue (88).

Enfin, les fluorocétones ont permis de tracer empiriquement une courbe reliant la variation de $^3J_{FH}$ à l'angle dièdre CF, CH analogue à la courbe proposée par KARPLUS pour $^3J_{HH}$ (88).

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été pris au microscope REICHERT ; les spectres ultra-violet et les spectres de proche infra-rouge ont été enregistrés sur un spectrophotomètre BECKMAN DK-2 ; les spectres infra-rouges sur un spectrophotomètre BECKMAN I.R. 10 ; les dichroïsmes circulaires sur un dichographe ROUSSEL-JOUAN ; les pouvoirs rotatoires sur un polarimètre ROUSSEL-JOUAN. Les spectres de RMN du proton ont été enregistrés sur un spectromètre VARIAN 60 (sauf mention contraire) et les spectres de RMN du fluor sur un spectromètre VARIAN 4302 ou DP 60 dont la fréquence a été ramenée à 56,4 Hz (sauf mention contraire).

Par "extraction de la façon habituelle" on entend une extraction par un solvant organique (éther), des lavages de la phase organique par l'eau,* par une solution saturée de NaCl, un séchage sur Na_2SO_4 et l'évaporation du solvant.

Les microanalyses ont été effectuées à la division de STRASSBOURG du Service Central de Microanalyse du C.N.R.S. et au Service Central de Microanalyse du C.N.R.S. à THIAIS.

La présentation du dichroïsme circulaire est la suivante : on donne le point de départ et dans la mesure du possible, le point d'arrivée de la courbe ainsi que tous les points particuliers en indiquant la valeur de ϵ suivie entre parenthèses de la valeur de la longueur d'onde en nm. Le solvant étant, sauf mention contraire, le dioxanne. Pour les maxima et les minima, on indique la largeur à mi-hauteur.

Les pouvoirs rotatoires ont été pris dans le chloroforme.

Pour ces deux dernières mesures, la concentration est exprimée en grammes par 100 ml.

Les spectres de R.M.N. ont été pris, sauf mention contraire, dans CCl_4 ; la référence interne est le tétraméthyl-silane pour le proton et CCl_3F pour le fluor.

Les bandes de vibration I.R. sont données en cm^{-1} . Les bandes d'absorption U.V. sont données en nanomètres : nm. Le coefficient d'extinction est indiqué entre parenthèses.

Les signaux sont donnés en millionième et les couplages en Hertz.

* éventuellement par une solution HCl 2N, par une solution de NaHCO_3 ,

Étude de l'acide chloroacétique

On part de l'acide chloroacétique ou chlorure de méthyle acétylé. Après (10 g) addition par de l'eau chloroformée-acétone, on fait passer au chlorure d'acétone. On fait passer au chlorure d'acétone. On fait passer au chlorure d'acétone.

On ajoute (10 g) de chlorure de sodium (5 g), puis une solution préformée par le même acide chloroacétique - acétone, d'égale - 20, 30 (50) en solution (2,5 g), puis le chlorure de méthyle (50 g).

On chauffe dans le réacteur. On continue à ajouter de l'acide chloroacétique par le même vase pendant une heure. L'extrait d'acide chloroacétique est ensuite neutralisé par une solution saturée de carbonate de sodium. On décante la phase aqueuse et on chauffe sur baigne de sodium et extrait la phase aqueuse de la même manière.

Le produit brut (2,5 g) est mis en solution dans l'éther de pétrole. Par cristallisation, on sépare un premier produit (1,5 g), dont les caractéristiques sont les suivantes :

$$R = 100 - 100,5\%$$

ANALYSE

$C_{10}H_{12}O_2$	Calc. %	C 61,76	H 11,62	O 2,38
	Tr. %	61,62	11,76	2,44

P.M. (100) : calculé = 166,3

Les deux-matériaux sont chromatographiés sur gel de silice (10 g). Le mélange éther de pétrole - éther 96 - + élue le chloroforme (2,5 g) qui est recristallisé dans le mélange éther - éther.

$$T = 146,5 - 148^{\circ}\text{C} \quad ; \quad \alpha_D = +31,9^{\circ} \quad (\underline{c} = 0,50)$$

Analyse : $C_{27}H_{47}OF$ Calc. % C 79,74 H 11,54 F 4,67

Tr. %	79,47	11,69	4,35
-------	-------	-------	------

I.R. (CCl_4) : bandes à 3636 et 1020

R.M.N. (CCl_4) : 1 H à 4,50 ppm (doublet sous forme de

massif $^2J_{FH} = 47 \text{ Hz}$)

1 H à 3,97 ppm (massif complexe)

L'éther élue ensuite deux produits qui n'ont pas été caractérisés.

Traitement en milieu alcalin

A une solution de la fluorhydrine 1a (47 mg) dans le tertibutanol (4 ml), on ajoute une solution normale de tertibutylate de potassium dans le tertibutanol (1,2 ml). Le mélange est laissé une nuit à température ambiante. Après isolement de la manière habituelle et recristallisation dans le méthanol, on obtient l'époxy 2 α , 3 α (5 α) cholestane ⁷ (32 mg) caractérisé (F = 103 - 104°C) par son spectre I.R., son point de fusion et son point de fusion de mélange (F = 101 - 103°5 C)

Acétate 1b

A une solution de fluorhydrine 1a (200 mg) dans la pyridine anhydre (2 ml), on ajoute de l'anhydride acétique (1 ml) et on laisse à température ambiante pendant une nuit. On fait cristalliser l'acétate en ajoutant à la solution un mélange d'eau et de glace. Les cristaux sont filtrés, lavés à l'eau et repris par l'éther. Après traitement habituel, on obtient 210 mg de produit brut qui est recristallisé dans le mélange éthanol-éther.

$F = 103 - 105,5^{\circ}\text{C} \quad / \alpha /_D = +52^{\circ} \quad (\underline{c} = 0,42)$

Analyse : $\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{O}_2\text{F}$ Calc. % C 77,62 H 11,01
Tr. % 77,48 10,83

I.R. (CCl_4) : bandes à 1742, 1220, 1200 et 1020

R.M.N. (CCl_4) : 1 H à 4,55 (doublet $^2J_{\text{FH}} = .46$)
1 H à 4,91 (massif)

FLUORO-2 β (5 α) CHOLESTANONE-3 2

A une solution de fluorhydrine 1a (200 mg) dans l'acétone distillée sur KMnO_4 (28 ml) refroidie à 10° par un bain de glace, on ajoute le réactif de Jones (0,4 ml) et on agite dans la glace pendant 8 minutes.

On arrête la réaction en ajoutant de l'eau (150 ml). Après extraction habituelle (en maintenant toujours les solutions froides et en évaporant le solvant à froid), on obtient un produit brut (194 mg) qui est la fluoro-2 β (5 α) cholestanone-3 souillée de traces de son épimère 4 et de fluorhydrine de départ.

$F = 65 - 75^{\circ}\text{C} \quad ; \quad / \alpha /_D = +41,2^{\circ} \quad (\underline{c} = 0,24)$

U.V. (cyclohexane) : $\lambda_{\text{max}} = 294 \quad (\epsilon = 41)$

I.R. (CCl_4) : bande à 1735

R.M.N. (CDCl_3) : 1 H à 4,72 (doublet $^2J_{\text{FH}} = 50$ sous forme de triplet)

D.C. (dioxanne ; $\underline{c} = 0,12$) : 0 (342) ; -0,13

(310-316) maximum ($\Gamma = 30$) ; 0 (280) fin de courbe

FLUORO-2 β (5 α) CHOLESTANOL-3 β 3a

A une solution de fluoro-2 β (5 α) cholestanone-3 (400 mg) souillée d'un peu de son épimère 4 dans l'éthanol (25 ml), on ajoute une suspension d'acide borique (500 mg) dans l'éthanol (10 ml), puis une solution de borohydrure de sodium (165 mg) dans un mélange éthanol-eau (6 ml, 4 ml). Le mélange est maintenu sous agitation à température ordinaire pendant une nuit.

On isole de la manière habituelle un mélange de 4 produits (380 mg) qu'on sépare par chromatographie sur couche mince (élution par le mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 85/15).

On obtient ainsi, à côté du fluoro-2 β (5 α) cholestanol-3 α 1a (20 mg) et des fluoro-2 α (5 α) cholestanol-3 α et 3 β (traces provenant de la réduction de 4), la fluorhydrine 3a (270 mg) que l'on recristallise dans le mélange méthanol - éther.

$T = 139,5 - 141^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D = +46^{\circ}$ ($c = 0,45$)

Analyse : $\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{OF}$ Calc. % C 79,74 H 11,54

Tr. % 79,49 11,53

I.R. (CCl_4) : bandes à 3610 et 1040

R.M.N. (CCl_4) : 1 H à 4,68 (doublet $^2J_{\text{FH}} = 51,5 \text{ Hz}$)

1 H à 3,35 (doublet $^3J_{\text{FH}} = 29 \text{ Hz}$)

sous forme de massif)

Traitement en milieu alcalin

A une solution de fluorhydrine 3a (50 mg) dans le tertibutanol (4 ml), on ajoute une solution normale de tertibuty-

late de potassium dans le tertiobutanol (1,2 ml) et porte à reflux le mélange pendant 48 h. Après isolement de la manière habituelle et recristallisation dans le méthanol, on obtient la (5 α) cholestanone-3⁹ (25mg) identifiée à un échantillon authentique par son spectre I.R., son point de fusion (F = 127 - 128°C) et son point de fusion de mélange (F = 126 - 128°C).

Acétate 3b

A une solution de fluorhydrine 3a (110 mg) dans la pyridine anhydre (1 ml), on ajoute de l'anhydride acétique (0,5ml) et laisse à température ambiante pendant une nuit. On ajoute un mélange d'eau et de glace, filtre les cristaux qu'on reprend par l'éther et traite de la manière habituelle. L'acétate 3b (12¹⁰) est recristallisé dans le mélange méthanol éther.

F = 116,5 - 117°C ; $\alpha_D^{20} = +50^\circ$ ($c = 0,34$)

<u>Analyse</u> : C ₂₉ H ₄₉ O ₂ F	Calc. %	C 77,62	H 11,01
	Tr.	77,70	11,19

I.R. (CCl₄) : bandes à 1740, 1235 et 1035

R.M.N. (CCl₄) : 1 H à 4,67 (doublet $^2J_{FH} = 52$ Hz

1 H à 4,49 (doublet $^2J_{FH} = 29$ Hz

sous forme de massif complexe)

FLUORO-2 α (5 α) CHOLESTANONE-3 4

A une solution de fluoro-2 β (5 α) cholestanone (4 00 mg) dans l'acide acétique à 99,9 % (30 ml), on ajoute quelques gouttes d'acide bromhydrique à 48 % et on laisse le mélange à température ambiante pendant 48 heures.

Après isolement de la manière habituelle et recristal-

lisation dans l'hexane normal, on obtient la fluoro-2 α (5 α) cholestanone-3 avec un rendement quantitatif.

F = 172 - 173°C (Litt. : 170 - 173 (13)) $[\alpha]_D = +61^\circ$

(Litt. : +60° (13) ($c = 0,39$)

U.V. (cyclohexane) : $\lambda_{\max} = 286$ ($\epsilon = 28$)

I.R. (CCl₄) : bande à 1745

R.M.N. (CCl₄) : 1 H à 4,78 (doublet $^2J_{FH} = 47,5$ Hz de quadruplets $J_1 = 6$ Hz, $J_2 = 12$ Hz)

D.C. (dioxanne) ($c = 0,12$) : 0 (330) ; + 1,86 (292-294) maximum ($\Gamma = 38$) ; + 0,13 (260) fin de courbe (acide acétique) ($c = 0,13$) : 0 (330) ; + 2,24 (284 - 288) maximum ($\Gamma = 38$) ; + 0,22 (250) fin de courbe.

FLUORO-2 α (5 α) CHOLESTANOL-3 β 6a

Une solution de fluoro-2 α (5 α) cholestanone-3 4 (480 mg) dans l'éthanol (25 ml) est réduite par une solution de borohydrure de sodium (165 mg) dans un mélange eau-éthanol 40/60 (10 ml) en présence d'acide borique (500 mg). Le mélange est agité à température ambiante pendant une nuit.

On isole de la manière habituelle un mélange de deux produits qu'on sépare par chromatographie sur couche mince (élution par le mélange cyclohexane - acétate d'éthyle 80 / 20).

Le produit le plus polaire et le plus abondant (280 mg) est recristallisé dans le mélange méthanol - éther.

F = 111 - 112°C ; $[\alpha]_D = +18^\circ$ ($c = 0,31$)

<u>Analyse</u> : C ₂₇ H ₄₇ OF	Calc. %	C 79,74	H 11,54
	Tr. %	79,93	11,65

I.R. (CCl_4) : bandes à 3623 et 1020

R.M.N. (CCl_4) : 1 H à 4,28 (doublet $J = 50 \text{ Hz}$)

1 H sous forme de massif complexe à
3,65

Traitement en milieu alcalin

Une solution de fluoro-2 α (5 α) cholestanol-3 β 6a (30 mg) dans le tertiobutanol (4 ml) est traitée à température ordinaire par une solution normale de tertiobutylate de potassium dans le tertiobutanol (1,2 ml) en présence de diméthyl-sulfoxyde (2 ml) pendant une nuit.

On isole de la manière habituelle et recristallise dans le méthanol l'époxy-2 β , 3 β (5 α) cholestan⁸e (22 mg) identifié à un échantillon authentique par son spectre infra-rouge, son point de fusion ($F = 90 - 91^\circ\text{C}$) et son point de fusion de mélange ($F = 88 - 90^\circ\text{C}$).

Acétate 6b

A une solution de fluoro-2 α (5 α) cholestanol-3 β 6a (200 mg) dans la pyridine anhydre (2 ml), on ajoute de l'anhydride acétique (1 ml) et laisse reposer à température ambiante pendant une nuit.

On ajoute ensuite un mélange d'eau et de glace. Les cristaux obtenus sont filtrés, lavés à l'eau et repris par l'éther. Après traitement habituel et recristallisation dans le méthanol, on obtient l'acétate 6b (210 mg).

$F = 107,5 - 109,5^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = -148^\circ$ ($c = 0,34$)

<u>Analyse</u> :	$\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{O}_2\text{F}$	Calc. %	C 77,62	H 11,01
		Tr. %	77,86	10,90

I.R. (CCl_4) : bandes à 1735, 1220, 1020

R.M.N. (CCl_4) : 1 H à 4,45 (doublet $J = 48 \text{ Hz}$)

1 H à 4,83

FLUORO-2 α (5 α) CHOLESTANOL-3 α 5a

C'est le produit le moins polaire et le moins abondant (200 mg) qu'on obtient à côté du fluoro-2 α (5 α) cholestanol-3 β par réduction de la fluoro-2 α (5 α) cholestanone-3. 4.

On le recristallise dans le méthanol.

$F = 138 - 140^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = +26^\circ$ ($c = 0,42$)

Analyse : $\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{OF}$ Calc. % C 79,74 H 11,54

Tr. % 79,76 11,51

I.R. (CCl_4) : bandes à 3623 et 1015

R.M.N. (CCl_4) : 1 H à 4,35 (doublet $^2J_{\text{FH}} = 48 \text{ Hz}$ sous forme de massif)

Traitement en milieu alcalin

Une solution de fluoro-2 α (5 α) cholestanol-3 α 5a (25 mg) dans le tertiobutanol (3 ml) est traitée sous reflux pendant deux heures par une solution normale de tertiobutylate de potassium dans le tertiobutanol (0,6 ml).

Après on isole de la manière habituelle on recristallise dans l'éthanol la (5 α) cholestanone-3⁹ (15 mg) identifiée à un échantillon authentique par son spectre I.R., son point de fusion ($F = 126 - 127^\circ\text{C}$) et son point de fusion de mélange ($F = 126 - 129^\circ\text{C}$).

Acétate 5b

On traite une solution de fluoro-2 α (5 α) cholestanol-3 α 5a (180 mg) dans la pyridine anhydre (2 ml), par de l'anhy-

dride acétique (1 ml) à température ordinaire pendant une nuit. Les cristaux obtenus par addition d'un mélange d'eau et de glace sont filtrés, lavés à l'eau et repris par l'éther. On traite de la façon habituelle et recristallise dans le méthanol l'acétate 5b (180 mg).

$F = 164 - 166^{\circ}C$; $[\alpha]_D = +63^{\circ}$ ($c = 0,46$)

<u>Analyse</u> :	$C_{29}H_{49}O_2F$	Calc. %	C 77,62	H 11,01
		Tr. %	77,57	10,98

I.R. (CCl_4): bandes à 1735, 1220, 1020

R.M.N. (CCl_4) : 1 H à 4,51 (doublet $J = 49$ Hz)

1 H à 5,2

FLUORC-3 α (5 α) CHOLESTANOL-2 β 11a

Dans un flacon contenant du chlorure de méthylène (80ml refroidi par un bain carboglace acétone, on fait passer un courant de HF gazeux jusqu'à saturation.

On ajoute en agitant du fluorure de potassium (8 g) puis, par fractions, une solution (prérefroidie par le même bain) d'époxy -2 β , 3 β (5 α) cholestane⁸ (3,2 g) dans le chlorure de méthylène (120 ml).

Une coloration jaune se développe alors.

On continue à agiter pendant une heure en maintenant le mélange dans le bain réfrigérant carboglace acétone. L'excès d'acide fluorhydrique est neutralisé par une solution saturée de carbonate acide de sodium.

On sépare la phase organique et extrait la phase aqueuse à l'éther.

La solution dans le chlorure de méthylène est séchée sur sulfate de sodium et la phase étherée traitée de la manière habituelle.

Les deux fractions sont réunies après évaporation.

Le produit brut (3,2 g) est chromatographié sur gel de silice (130 g).

Le mélange éther de pétrole - éther 97- 3 élue deux produits qui n'ont pas été caractérisés, puis un produit (250 mg) dont les caractéristiques sont les suivantes :

$$T = 179 - 181^{\circ}\text{C}$$

Analyse : $\text{C}_{54}\text{H}_{93}\text{O}_2\text{F}$ Calc. % C 81,76 H 11,82 F 2,38
Tr. % 81,43 11,84 2,00

I.R. (CCl_4) : 3135 cm^{-1}

Le mélange éther de pétrole - éther 95 - 5 élue ensuite le fluoro 3α (5α) cholestanol 2β (2,1 g) qu'on recristallise dans le méthanol.

$$T = 145,5 - 148^{\circ}\text{C} ; \quad [\alpha]_D = +35 \quad (\underline{c} = 0,28)$$

Analyse : $\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{OF}$ Calc. % C 79,74 H 11,54 F 4,67
Tr. % 79,86 11,55 4,68

I.R. (CCl_4) : bandes à 3642, 1020

R.M.N. : 1 H à 4,46 (doublet $^2J_{\text{FH}} = 46,5\text{ Hz}$)
(CCl_4)

1 H à 3,99

L'éther élue un dernier produit qui n'a pas été caractérisé.

Traitement en milieu alcalin

Une solution de fluoro- 3α (5α) cholestanol 2β 11a (50 mg) dans le tertibutanol est traitée pendant une nuit à

température ambiante par une solution normale de tertibutylate de potassium dans le tertibutanol (1,2 ml).

On isole de la manière habituelle et recristallise dans le méthanol l'époxy $-2\beta, 3\beta (5\alpha)$ cholestane⁸ (35 mg) identifié à un échantillon authentique par son spectre infra-rouge, son point de fusion ($F = 89 - 91,5^\circ$) et son point de fusion de mélange ($F = 88 - 92^\circ\text{C}$).

Acétate 11b

A une solution de fluoro- $3\alpha (5\alpha)$ cholestanol 2β 11a (225 mg) dans la pyridine anhydre (2 ml), on ajoute de l'anhydride acétique (1 ml) et on laisse le mélange à température ordinaire pendant une nuit.

Les cristaux obtenus par addition d'un mélange eau - glace sont filtrés, lavés à l'eau et repris par l'éther. On isole de la manière habituelle et recristallise dans le méthanol l'acétate 11b (210 mg).

$F = 104 - 105,5^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = +50^\circ$ ($c = 0,25$)

<u>Analyse</u> :	$\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{O}_2\text{F}$	Calc. %	C 77,62	H 11,01
		Tr. %	77,75	11,06

I.R. (CCl_4) : bandes à 1750, 1225 et 1025

R.M.N. (CCl_4) : 1 H à 4,51 (doublet $J = 46,5$ Hz)

1 H à 4,97

FLUORO-3 α (5 α) CHOLESTANONE-2 12

A une solution de fluoro-3 α (5 α) cholestanol-2 β 11a (520 mg) dans l'acétone distillée sur KMnO_4 (70 ml) refroidie à 10°, on ajoute le réactif de Jones (1 ml) et on agite pendant 5 minutes en refroidissant dans la glace.

On arrête la réaction en ajoutant de l'eau (350 ml). On traite de la manière habituelle et recristallise dans le méthanol la fluoro-3 α (5 α) cholestanone-2 (500 mg).

F = 158 - 159°C ; $[\alpha]_D^{25} = +53^\circ$ ($c = 0,5$)

Analyse : $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{OF}$ Calc. % C 80,14 H 11,21

Tr. % 79,83 11,33

U.V. (cyclohexane) $\lambda_{\text{max}} = 306$ ($\epsilon = 31$)

I.R. (CCl_4) : bande à 1730

D.C. - dioxanne ($c = 0,10$) : 0 (340) ; +0,52 (310-315) maximum ($\epsilon = 42$) ; 0 (280) fin de courbe

- acide acétique ($c = 0,13$) : 0 (336) ; +0,97 (302-308) maximum ($\epsilon = 39$) ; 0 (262) fin de courbe

- après addition d'une goutte de HBr concentré ($c = 0,13$) 0 (330) ; + 3,34 (286-291) maximum ($\epsilon = 35$) + 0,23 (250) fin de courbe.

R.M.N. : 1 H à 4,42 (doublet $^2J_{\text{FH}} = 51$ Hz)

FLUORO-3 α (5 α) CHOLESTANOL 2 α 13a

A une solution de la fluorocétone précédente 12 (500 mg) dans l'éthanol (25 ml), on ajoute une solution de borohydrure de sodium (165 mg) dans un mélange éthanol (6 ml) eau (4 ml) et une suspension d'acide borique (500 mg) dans l'éthanol.

On agite le mélange pendant une nuit à température ambiante.

On isole de la manière habituelle un mélange de deux produits qu'on sépare par chromatographie sur couche mince (élution par le mélange cyclohexane - acétate d'éthyle 80-20).

Le produit le moins polaire et le plus abondant (380 mg) est le fluoro-3 α (5 α) cholestanol-3 β .

Le produit le plus polaire et le moins abondant (65 mg) est le fluoro-3 α (5 α) cholestanol-3 α qu'on recristallise dans le méthanol.

$\bar{n}_D = 156 - 158^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = +46^\circ$ ($c = 0,33$)

<u>Analyse</u> :	$\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{OF}$	Calc. %	C 79,74	H 11,54
		Tr. %	79,68	11,66

I.R. (CCl_4) : bandes à 3597 et 1040

R.M.N. (CCl_4) : 1 H à 4,63 (doublet $^2J_{\text{FH}} = 52,5 \text{ Hz}$)
 1 H à 3,48 (doublet $^2J_{\text{FH}_2} = 31 \text{ Hz}$)

Traitement en milieu alcalin

On porte à reflux pendant deux heures une solution de la fluorhydrine précédente 13a (50 mg) dans le tertibutanol (4 ml) en présence d'une solution normale de tertibutylate de potassium dans le tertibutanol (1,2 ml). On traite de la manière

habituelle et recristallise dans le méthanol la (5 α) cholestanone-2¹⁰ (25 mg) identifiée à un échantillon authentique préparé à partir de la (5 α) cholestanone-3 selon (40,41) par son spectre infra-rouge

son point de fusion ($F = 129 - 131^{\circ}\text{C}$) et son point de fusion de mélange ($F = 128,5 - 131^{\circ}\text{C}$).

Acétate 13b

A une solution de fluoro-3 α (5 α) cholestanol-2 α 13a (195 mg) dans la pyridine anhydre (2 ml), on ajoute de l'anhydride acétique (1 ml) et on laisse à température ambiante pendant une nuit.

Les cristaux obtenus par addition d'eau et de glace sont filtrés, lavés à l'eau, repris par l'éther.

Par traitement habituel, et recristallisation dans le méthanol, on isole l'acétate 13b (210 mg).

$F = 138 - 139^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D = +19^{\circ}$ ($c = 0,31$)

Analyse : $\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{O}_2\text{F}$ Calc. % C 77,62 H 11,01

Tr. % 77,62 10,97

I.R. (CCl_4) : bandes à 1740, 1230 et 1030

R.M.N. (CCl_4) : 1 H à 4,53 (doublet $^2J_{\text{FH}} = 49,5\text{Hz}$)

1 H à 4,57 (doublet $^3J_{\text{FH}_2} = 26\text{Hz}$)

FLUORO-3 β (5 α) CHOLESTANONE-2 14

On abandonne à température ambiante pendant une semaine une solution de fluoro-3 α (5 α) cholestanone-2 12 (440 dans l'acide acétique en présence de 3 gouttes d'acide bromhydrique à 48 %.

La chromatographie sur couche mince révèle qu'il subsiste une trace de fluoro-3 α cholestanone-2 12 (5 α). Après isolement de la manière habituelle, le produit brut est chromatographié sur couche mince. L'élution par le mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (85 - 15) produit la fluoro-3 β (5 α) cholestanone-2 (492 mg. Rendement 90 %) qui est recristallisée dans l'hexane normal.

$$F = 144,5 - 146^{\circ}C \quad ; \quad [\alpha]_D = +60^{\circ} \quad (\underline{c} = 0,32)$$

<u>Analyse</u> : C ₂₇ H ₄₅ OF	Calc. %	C 80,14	H 11,21
	Tr.	79,94	11,35

$$U.V. \text{ (cyclohexane) : } \lambda_{\max} = 290 \text{ (}\epsilon = 23\text{)}$$

$$296 \text{ (}\epsilon = 24\text{)}$$

$$305 \text{ (}\epsilon = 20\text{)}$$

$$D.C. \text{ (dioxanne } \underline{c} = 0,19) : 0 \text{ (340) ; } + 2,27$$

$$(288-292) \text{ maximum (}\Gamma = 38\text{) ; } + 0,25 \text{ (250) fin de courbe}$$

$$\text{(acide acétique } \underline{c} = 0,14) : 0 \text{ (334) ; } + 3,35$$

$$(287-291) \text{ maximum (}\Gamma = 36\text{) ; } + 0,80 \text{ (260) fin de courbe}$$

$$\text{(après addition d'une goutte HBr concentré)}$$

$$0 \text{ (340) ; } + 3,35 \text{ (287-290) maximum (}\Gamma = 37\text{) } + 0,76$$

$$(260) \text{ fin de courbe}$$

$$RMN \text{ (CCl}_4\text{) : 1 H à 4,69 (doublet } {}^2J_{FH} = 50,5 \text{ Hz)}$$

FLUORO-3 β (5 α) CHOLESTANOL 2 β 15a

A une solution de fluoro 3 β (5 α) cholestanone-2¹⁴ (350mg) dans l'éthanol (20 ml), on ajoute du borohydrure de sodium (100mg) en solution dans un mélange éthanol (6 ml) eau (4 ml) et une suspension d'acide borique (300 mg) dans l'éthanol. On laisse sous agitation à température ordinaire pendant une nuit.

On isole de la façon habituelle et sépare par chromatographie sur couche mince (élution par le mélange cyclohexane acétate d'éthyle 85 - 15), à côté d'un peu de fluoro-cétone non réduite, le fluoro-3 β (5 α) cholestanol-2 β (395 mg) qui est recristallisé dans le méthanol.

$F = 133 - 134^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D = +32^{\circ}$ ($c = 0,48$)

Analyse : $\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{OF}$ Calc. % C 79,74 H 11,54
Tr. % 79,61 11,61

I.R. (CCl_4) : bande à 3629

R.M.N. : 1 H à 4,38 (doublet $^2J_{\text{FH}} = 47 \text{ Hz}$)
(CCl_4) 1 H à 4,07

Acétate 15b

A une solution de fluoro-3 β (5 α) cholestanol-2^{15a} (180mg) dans la pyridine, on ajoute de l'anhydride acétique (1 ml) et on l'abandonne à température ambiante.

Après 12 heures, il reste de la fluorhydrine, on ajoute de l'anhydride acétique (0,5 ml) et chauffe au bain marie pendant ~~une~~ heure (on laisse à nouveau à température ambiante pendant une journée).

On ajoute un mélange eau - glace, filtre les cristaux

et on obtient un produit souillé d'un peu de fluorhydrine de départ non acétylée, ^{on} le purifie par chromatographie sur couche mince (élution par le mélange cyclohexane - acétate d'éthyle 85-15).

On obtient ainsi 137 mg d'acétate 15b qu'on recrystallise dans le méthanol.

$F = 90,5 - 91,5^{\circ}C$; $[\alpha]_D^{20} = +50^{\circ}$ ($c = 0,1$)

Analyse : $C_{29}H_{49}O_2F$	Calc. %	C 77,62	H 11,01
	Tr. %	77,55	11,04

I.R. (CCl_4) : bandes à 1740 et 1220

R.M.N. (CCl_4) : 1 H à 5,12

Traitement en milieu alcalin

A une solution de fluoro 3 β acétoxy-2 β (5 α) cholestane (50 mg) dans le tertibutanol (4 ml), on ajoute une solution normale de tertibutylate de potassium dans le tertibutanol (1,2 ml) et on porte à reflux sous azote pendant deux heures. On isole de la manière habituelle et recrystallise dans le méthanol la cholestanone-2¹⁰ (25 mg) identifié à un échantillon authentique préparé selon (40-41), par son point de fusion ($F = 130 - 131^{\circ}C$), son point de fusion de mélange ($F = 129 - 131^{\circ}C$) et son spectre infrarouge.

FLUORO-2 β DIMETHYL-4,4 (5 α) CHOLESTANOL (3 α) 101a

Dans un flacon contenant du chlorure de méthylène anhydre (25 ml) refroidi par un bain carbo-glace - acétone maintenu entre -40 et -60°C, on fait passer un courant d'acide fluorhydrique anhydre (6,5 g). On ajoute ensuite, par petites fractions et en agitant, du fluorure de potassium (4,9 g) puis une solution refroidie entre -40 et -60°C d'époxy-2 α , 3 α diméthyl 4,4 (5 α) cholestane 107 préparé selon (2-1) (400 mg) dans le chlorure de méthylène (25 ml). Il se produit une coloration jaune qui va en s'intensifiant.

On laisse sous agitation pendant une heure tout en maintenant la température entre -40 et -60°C.

L'excès d'acide fluorhydrique est alors neutralisé par une solution saturée de carbonate acide de sodium.

La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et la phase aqueuse est extraite à l'éther et traitée de la manière habituelle.

Le produit brut (380 mg) est chromatographié sur gel de silice (20 g).

Le mélange éther de pétrole - éther 99-1 élue un mélange de quatre produits qui n'ont pas été caractérisés.

Le mélange éther de pétrole - éther 97-3 élue la fluorhydrine 101a (182 mg). Rendement 43 %. L'éther élue successivement un mélange de trois produits puis un produit cristallisé très polaire ; ces quatre derniers produits n'ont pas été caractérisés.

La fluorhydrine 101a est recristallisée dans le mélan-

ge méthanol-éther.

$F = 143,5 - 144,5^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D = +23,5^{\circ}$ ($c = 0,26$)

analyse : $\text{C}_{29}\text{H}_{51}\text{OF}$ Calc. % C : 80,02 H : 11,83
Tr. 79,76 11,75

I.R. (CCl_4) : bandes à 3647, 3623 et 1000

RMN (CCl_4) : 1 H à 4,54 (doublet $^2J_{\text{FH}} = 49$)

1 H à 3,45 (quadruplet)

Traitement en milieu alcalin

A une solution de fluorhydrine 101a (49 mg) dans le tertibutanol (4 ml), on ajoute une solution environ 1N de tertibutylate de potassium dans le tertibutanol (1,2 ml) et on chauffe à reflux pendant une heure et demie.

On neutralise ensuite par l'acide acétique (1 ml) et on évapore le solvant sous vide. Le résidu est repris par l'éther et traité de la manière habituelle. Il est ensuite filtré sur gel de silice puis recristallisé dans le mélange éther-éthanol.

On obtient ainsi l'époxy-2 α ,3 α diméthyl-4,4 (5 α) cholestane 107 (20 mg) identifié à un échantillon authentique par son point de fusion ($F = 82,5 - 83^{\circ}\text{C}$) et son point de fusion de mélange ($F = 80 - 81,5^{\circ}\text{C}$).

Acétate 101b

A une solution de fluorhydrine 101a (200 mg) dans la pyridine anhydre (2 ml), on ajoute de l'anhydride acétique (1 ml) et on abandonne le mélange à température ambiante pendant une nuit. L'acétate est précipité par un mélange eau - glace ;

les cristaux sont repris par l'éther et traités de la manière habituelle.

Le produit brut est purifié par chromatographie sur couche mince (élution par le mélange cyclohexane - acétate d'éthyle 90/10). On obtient ainsi l'acétate 101b qui est recristallisé dans le mélange méthanol - éther.

$F = 201-203^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D = +17,7^{\circ}$ ($c = 0,16$)

Analyse :	$\text{C}_{31}\text{H}_{53}\text{O}_2\text{F}$	Calc. %	C 78,29	H 11,22
	Tr.		78,29	11,20

I.R. (CCl_4) : bandes à 1745, 1225 et 1015

RMN (CCl_4) : 1 H à 4,53 (doublet $^2J_{\text{FH}} = 44,6$)
1 H à 4,77 (multiplet)

FLUORO-2 β DIMETHYL-4,4 (5 α) CHOLESTANONE-3 102

A une solution refroidie à 10° de fluoro-2 β diméthyl-4,4 (5 α) cholestanol-3 α 101a (500 mg) dans l'acétone distillée sur permanganate de potassium (70 ml), on ajoute le réactif de Jones (1 ml) et on laisse sous agitation magnétique pendant 10 minutes en refroidissant par un bain de glace. On arrête la réaction en ajoutant de l'eau. On extrait de la manière habituelle la cétone 102 (500 mg) qui est recristallisée dans le mélange méthanol - éther.

$F = 132 - 136^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D = +110,2^{\circ}$ ($c = 0,23$)

<u>Analyse</u> :	$\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{O}_2\text{F}$	Calc. %	C 80,49	H 11,41
	Tr.		80,47	11,48

U.V. (cyclohexane) : $\lambda_{\text{max}} = 294$ ($\epsilon = 21$)

I.R. (CCl_4) : bande à 1740

RMN (CCl_4) : 1 H à 5,13 (doublet $^2J_{\text{FH}} = 50,5$)

D.C. (dioxanne, $\underline{c} = 0,083$) : 0 (320) ; + 1,54 (306-308) épaulement ; + 2,55 (296-298) maximum ($\Gamma = 38$) ; + 2,47 (295) minimum ($\Gamma = 40$) ; + 2,71 (291) maximum ($\Gamma = 35$) ; + 0,77 (264) fin de courbe

acide acétique $\underline{c} = 0,088$: 0 (322) ; + 2,86 (290) maximum ($\Gamma = +37$) ; + 0,73 (260) fin de courbe

acide acétique + 1 goutte HBr $\underline{c} = 0,088$: 0 (324) ; + 0,44 (288-294) maximum ($\Gamma = 49$) ; + 0,07 (260) fin de courbe.

FLUORO-2 β DIMETHYL-4,4 (5 α) CHOLESTANOL-3 β 103a

A une solution de la fluorocétone 102 (500 mg) dans l'éthanol (50 ml), on ajoute successivement une suspension d'acide borique (2 g) dans l'éthanol et une solution de borohydrure de potassium (200 mg) dans un mélange d'éthanol (4 ml) et d'eau (3 ml). On laisse sous agitation magnétique à température ordinaire pendant 4 heures.

L'extraction habituelle suivie d'une recristallisation dans le mélange méthanol - éther fournit la fluorhydrine 103a (410 mg).

$F = 186,5 - 188^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = +31,3^\circ$ ($\underline{c} = 0,19$)

Analyse : $\text{C}_{29}\text{H}_{51}\text{OF}$ Calc. % C 80,02 H 11,83

Tr. 79,87 11,83

I.R. (CCl_4) : bandes à 3610, 1070, 1050 et 1020

RMN (CCl_4) : 1 H à 4,74 (doublet $^2J_{\text{FH}} = 51,5$)

1 H à 2,88 (doublet $^3J_{\text{FH}_3} = 33$)

Traitement en milieu alcalin

A une solution de la fluorhydrine 103a (43 mg) dans le tertiobutanol (4 ml), on ajoute une solution environ 1 N de tertiobutylate de potassium dans le tertiobutanol (1,2 ml) et on porte à reflux pendant deux heures.

On ajoute de l'eau, extrait de la manière habituelle puis filtre le produit brut sur gel de silice (5 g). On obtient ainsi la diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-3 109 (21 mg) que l'on recristallise dans le mélange méthanol - éther et que l'on identifie à un échantillon authentique par son spectre infrarouge, son point de fusion (99-101°C) et son point de fusion de mélange (97 - 100°C).

Acétate 103b

A une solution de la fluorhydrine 103a (200 mg) dans la pyridine anhydre (2 ml), on ajoute de l'anhydride acétique (1 ml) et on abandonne le mélange à température ordinaire pendant 24 heures. L'acétate est précipité par addition d'un mélange eau - glace. Les cristaux sont filtrés, lavés à l'eau et recristallisés dans le mélange méthanol - eau. On obtient ainsi l'acétate 103b (199 mg).

$$F = 131,5 - 132^{\circ}\text{C} \quad ; \quad [\alpha]_D = +46,75 \quad (c = 0,22)$$

Analyse : $\text{C}_{31}\text{H}_{53}\text{O}_2\text{F}$ Calc. % C 78,29 H 11,22

Tr.

I.R. (CCl_4) : bandes à 1738, 1235 et 1025

RMN (CCl_4) : 1 H à 4,75 (doublet $^2J_{\text{FH}} = 52$)

1 H à 4,36 (doublet $^3J_{\text{FH}_3} = 33,1$)

FLUORO-2 α DIMETHYL-4,4 (5 α) CHOLESTANOL-3 α 105a

A la fluorocétone 102 (1,950 g) en solution dans l'acide acétique à 99,8 %, on ajoute de l'acide bromhydrique à 48 % (3 gouttes) et on abandonne la solution à température ordinaire pendant 9 jours. On ajoute de l'eau. Les cristaux obtenus sont filtrés, lavés à l'eau et séchés.

Le produit brut (1,800 mg) est mis en solution dans l'éthanol (180 ml). On ajoute successivement une suspension d'acide borique (2,4 g) dans l'éthanol et une solution de borohydrure de sodium (800 mg) dans l'éthanol (20 ml) et l'eau (15 ml). On laisse le mélange sous agitation magnétique pendant 18 heures. On extrait ensuite de la manière habituelle un mélange de trois produits (1,7 g) qu'on sépare par chromatographie sur gel de silice (100 g). Le mélange éther de pétrole-éther (97/3) élue successivement :

- le fluoro-2 α diméthyl 4,4 (5 α) cholestanol-3 α 105a (345mg)
- le fluoro-2 α diméthyl 4,4 (5 α) cholestanol-3 β 106a (820mg)
- 3 fractions de mélange de 106a et 103a (126 mg, 120 mg et 70 mg)
- le fluoro-2 β diméthyl 4,4 (5 α) cholestanol-3 β 103a (148mg)

La fluorhydrine 105a est recristallisée deux fois dans le mélange méthanol - éther.

F = 105-106°C ; 114-115°C / α /_D = +3,4° (c = 0,09)

<u>Analyse</u> : C ₂₉ H ₅₁ OF	Calc. %	C 80,02	H 11,83
	Tr.	79,91	11,86

IR (CCl_4) : bande à 3624

RMN (CCl_4) : 1 H à 4,79 (doublet $^2J_{\text{FH}} = 46,5$)

1 H à 3,54 (doublet de doublets)

Traitement en milieu alcalin

A une solution de la fluorhydrine 105a (29 mg) dans le tertiobutanol (4 ml), on ajoute une solution environ 1 N de tertiobutylate de potassium dans le tertiobutanol (1 ml) et on chauffe à reflux pendant 17 heures. On ajoute de l'eau, extrait de la manière habituelle et filtre sur gel de silice la diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-3 109 qu'on recristallise dans le mélange méthanol - éther (14 mg). Elle est identifiée à un échantillon authentique par son spectre infra-rouge, son point de fusion (97-99°C) et son point de fusion de mélange (96-99°C).

Acétate 105b

A une solution de la fluorhydrine 105a (141 mg) dans la pyridine anhydre (1,5 ml), on ajoute de l'anhydride acétique (0,75 ml) et on laisse le mélange à température ordinaire pendant 48 heures. On précipite l'acétate par un mélange eau-glace. Les cristaux sont filtrés, lavés par une solution diluée d'acide chlorhydrique, par une solution diluée de carbonate acide de sodium puis par l'eau et recristallisés dans le mélange méthanol - éther (137 mg).

$n_D^{20} = 1,407$; $[\alpha]_D^{20} = +8,6^\circ$ ($c = 0,14$)

<u>Analyse</u> :	$\text{C}_{31}\text{H}_{53}\text{O}_2\text{F}$	Calc. %	C 78,29	H 11,22
		Tr.	78,25	11,12

I.R. (CCl_4) : bandes à 1750, 1220, 1030 et 1020

RMN (CCl_4) : 1 H à 4,79 (doublet $^2J_{\text{FH}} = 46$)
 1 H à 5,33 (doublet de doublets)

FLUORO-2 α DIMETHYL-4,4 (5 α) CHOLESTANOL-3 β 106a

On l'obtient en même temps que 105a. On le recrystallise deux fois dans le mélange éthanol-méthanol-éther.

F = 118-119,5°C ; $[\alpha]_D = +10,6^\circ$ ($c = 0,10$)

<u>Analyse</u> :	$\text{C}_{29}\text{H}_{51}\text{OF}$	Calc. %	C 80,02	11,83
		Tr.	80,01	11,88

I.R. (CCl_4) : bandes à 3624, 1070, 1040 et 1000

RMN (CCl_4) : 1 H à 4,50 (doublet $^2J_{\text{FH}} = 52$)
 1 H à 3,11 (quadruplet)

Traitement en milieu alcalin

A une solution de la fluorhydrine 106a (42mg) dans le tertibutanol (4 ml), on ajoute une solution environ 1 N de tertibutylate de potassium dans le tertibutanol (1,7 ml) et on chauffe à reflux pendant 18 heures. On ajoute de l'eau. Le précipité est filtré et recrystallisé dans le mélange éthanol-éther (12 mg). On obtient ainsi l'époxy-2 β , 3 β diméthyl-4,4 (5 α) cholestane 108 identifié à un échantillon authentique par son point de fusion (102-103°C) et son point de fusion de mélange (100,5 - 103°C).

Acétate 106b

A une solution de la fluorhydrine 106a (193 mg) dans la pyridine anhydre (2 ml), on ajoute de l'anhydride acétique (1 ml) et on laisse reposer le mélange à température ordinaire

pendant une nuit.

On ajoute un mélange d'eau et de glace. Les cristaux sont filtrés, lavés à l'eau et repris par l'éther. Après traitement habituel de la solution étherée, on obtient l'acétate 106b (196mg). L'échantillon analytique est obtenu après trois recristallisations dans le mélange méthanol-éther.

$$F = 141,5 - 143,5^{\circ}\text{C} \quad ; \quad [\alpha]_D = -10,8^{\circ} \quad (\underline{c} = 0,10)$$

$$\begin{array}{l} \text{Analyse : } \text{C}_{31}\text{H}_{53}\text{O}_2\text{F} \quad \text{Calc. \%} \quad \text{C } 78,29 \quad \text{H } 11,22 \\ \text{Tr.} \quad \quad \quad 78,14 \quad \quad 11,21 \end{array}$$

IR (CCl_4) : bandes à 1750, 1220, 1075, 1040 et 1030

RMN : 1 H à 4,48 (doublet $^2J_{\text{FH}} = 45$)

1 H à 4,72 (multiplet)

FLUORO-2 α DIMETHYL-4,4 CHOLESTANONE-3 104

Une solution de fluoro-2 α diméthyl-4,4 cholestanol-3 β 106a (226 mg) dans l'acétone distillée sur permanganate de potassium (28 ml) est oxydée par le réactif de Jones (0,4 ml). On maintient sous agitation magnétique en refroidissant par un bain de glace pendant 10 minutes. On ajoute de l'eau pour faire cristalliser. Les cristaux sont filtrés et lavés à l'eau puis séchés (215 mg). L'échantillon analytique est recristallisé dans l'hexane en refroidissant par un bain de glace.

$$F = 135,5 - 137^{\circ}\text{C} \quad ; \quad [\alpha]_D = -1,0^{\circ} \quad (\underline{c} = 0,09)$$

$$\begin{array}{l} \text{Analyse : } \text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{OF} \quad \text{Calc. \%} \quad \text{C } 80,49 \quad \text{H } 11,41 \\ \text{Tr.} \quad \quad \quad 80,28 \quad \quad 11,43 \end{array}$$

U.V. (cyclohexane) : $\lambda_{\text{max}} = 296$ ($\epsilon = 26$)

I.R. (CCl_4) : bande à 1735

RMN (CCl_4) : 1 H à 5,11 (doublet $^2J_{\text{FH}} = 48,5$ de quadruplets)

D.C. (dioxanne $\underline{c} = 0,14$) : 0 (342) ; +0,19 (314-316) maximum ($\Gamma = 21$) ; +0,10 (306) épaulement ; -0,11 (296) épaulement ; -0,25 (286-290) épaulement ; -0,28 (282-280) minimum ($\Gamma = 28$) ; 0 (240) fin de courbe

(AcOH $\underline{c} = 0,10$) : 0 (340) ; +0,12 (312-314) maximum ($\Gamma = 22$) ; +0,10 (305-308) épaulement ; -0,29 (278-280) minimum ($\Gamma = 31$) ; 0 (254) fin de courbe.

(AcOH + 1 goutte HBr $\underline{c} = 0,10$) : 0 (332) ; +0,44 (292-294) maximum ($\Gamma = 35$) ; 0 (254) fin de courbe.

DI-ÉPOXYL-3 α , 4 β FLUORO-5 β CHOLESTANOL-2 β 121a

Dans un flacon contenant du chlorure de méthylène anhydre (50 ml), refroidi par un bain carboglace acétone maintenu entre -40 et -60°C, on fait passer un courant d'acide fluorhydrique (6,2 g). On ajoute ensuite par fractions du fluorure de potassium (4,6 g) puis une solution refroidie entre -40 et -60°C d'époxy-2 β , 3 β diméthyl-4,4 (5 α) cholestane 10 β (1,2) (1g) dans le chlorure de méthylène (50 ml). Dès qu'on ajoute l'époxyde, une coloration jaune se développe. On agite pendant 30 minutes en maintenant la température entre -40 et -60°C.

L'excès d'acide fluorhydrique est neutralisé par une solution saturée de carbonate acide de sodium. La phase organique est

séchée sur sulfate de sodium et la phase aqueuse est extraite à l'éther et traitée de la manière habituelle.

Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (50 g).

Le mélange éther de pétrole - éther (98-2) élue successivement 4 produits qui n'ont pas été caractérisés.

Le mélange éther de pétrole - éther (95-5) élue le produit principal (730 mg) A.

L'éther élue un produit qui n'a pas été caractérisé.

- Le produit principal A ne cristallise pas. Une chromatoplaque développée 3 fois indique qu'il contient deux produits de R_F très voisin s.

- L'acétylation de A fournit quatre produits

- L'oxydation de A fournit trois produits

- La présence de double liaison dans le mélange A est indiquée par un test positif au tétranitrométhane.

Le produit A, en solution dans l'éther anhydre, est traité par l'acide paranitroperbenzoïque pendant 48 heures à température ambiante.

Après extraction habituelle, le produit brut est chromatographié sur gel de silice (30 g). Le mélange éther de pétrole-éther (98-2) élue un mélange de 3 produits.

Le mélange éther de pétrole - éther (97-3) élue la fluorhydrine 121a (560 mg).

L'éther élue un mélange de 5 produits.

Rendement en fluorhydrine 121a à partir de l'époxyde 108 : 56%

D.C. (dioxanne $\underline{c} = 0,12$) : 0 (320) ; -0,10 (294-308) minimum ($\Gamma = 30$) ; 0 (280) fin de courbe

(acide acétique $\underline{c} = 0,088$) : 0 (340) ; -0,29 (280-294) minimum ($\Gamma = 36$) ; -0,07 (256) fin de courbe.

DIMETHYL-3,4 CHOLESTENE-3 ONE-2 $\underline{\underline{124}}$

A une solution de la cétone $\underline{\underline{122}}$ (300 mg) dans l'acide acétique (30 ml), on ajoute de l'acide perchlorique (2 gouttes) et on maintient la solution dans un bain-marie à 50°C pendant 9 heures. On ajoute de l'eau à la solution qui est devenue brune et on extrait de la manière habituelle. Le produit brut (280 mg) est chromatographié sur gel de silice (12 g).

Le mélange éther de pétrole-éther (97-3) élue la fluorocétone $\underline{\underline{122}}$ n'ayant pas réagi (12 mg) puis la cétone $\underline{\underline{124}}$; l'éther élue un produit jaune amorphe (produits de polymérisation de $\underline{\underline{124}}$). La cétone $\underline{\underline{124}}$ est recristallisée dans le mélange méthanol-éther.

$n_D^{20} = 133,5 - 136^{\circ}\text{C}$; $\alpha_D^{20} = +38,5^{\circ}$ ($\underline{c} = 0,29$)

Analyse : $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}$ Calc. % C 84,39 H 11,72

Tr. 83,76 11,84

U.V. (cyclohexane) $\lambda_{\text{max}} = 244$ (11 000)

I.R. (CCl_4) : bandes à 1665 et 1620

RMN (CDCl_3) : 3 H à 1,82

3 H à 1,87

D. C. (dioxanne $\underline{c} = 0,14$) : 0 (340) ; - 2,09 (288-290)

maximum ($\Gamma = 36$) ; 0 (258) fin de courbe.

DIMETHYL-3 α , 4 α FLUORO-5 β CHOLESTANOL-2 α 123a

A une solution de la cétone 122 (500 mg) dans l'éthanol (50 ml) et l'éther (5 ml), on ajoute une suspension d'acide borique (600 mg) dans l'éthanol puis une solution de borohydrure de sodium (200 mg) dans un mélange d'éthanol (5 ml) et d'eau (3 ml).

On laisse sous agitation magnétique à température ordinaire pendant 3 heures.

Après extraction de la façon habituelle, le produit brut est chromatographié sur gel de silice (25 g). Le mélange éther de pétrole-éther (99-1) élue la fluorhydrine 123a (420 mg). L'éther élue la fluorhydrine 121a accompagnée d'une trace d'un produit légèrement plus polaire (55 mg) ; l'identification de 121a est faite par infra-rouge. La trace d'impureté peut provenir, ou d'une trace d'impureté accompagnant 122, ou d'une trace d'épimère qui se serait formé lors de l'oxydation de 121a en 122. La fluorhydrine 123a est recristallisée deux fois dans le mélange méthanol-éther.

$F = 104-106,5^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D = +10,6^{\circ}$ ($c = 0,51$)

<u>Analyse</u> :	$\text{C}_{29}\text{H}_{51}\text{OF}$	Calc. %	C 80,02	H 11,83	F 4,37
	Tr.		79,54	11,79	3,94

I.R. (CCl_4) : bandes à 3643 et 1000

RMN (CDCl_3) : 1 H à 3,78 (quadruplet $J_1 = J_2 = 2,5$)

Acétate 123b

A une solution de 123a (200 mg) dans la pyridine anhydre (2 ml), on ajoute de l'anhydride acétique (1 ml). Après 3 jours à température ambiante, la réaction n'est pas complète. On ajoute de l'anhydride acétique (0,5 ml) et on laisse le mélange à température ambiante pendant 2 jours encore.

Après traitement habituel, le produit brut (210 mg)
est chromatographié sur gel de silice (6 g).

Le mélange éther de pétrole-éther (99-1) élue l'acétate 123b (170 mg) puis l'alcool 123a n'ayant pas réagi (30 mg). L'acétate 123b est un produit amorphe transparent

$$/\alpha/_{\text{D}} = -15,1^\circ \quad (\underline{c} = 0,31)$$

L'éther de pétrole élue deux hydrocarbures qui n'ont pas été caractérisés (15 mg), puis le diméthyl-3,4 (5 α) cholestène-3 126 (60 mg).

L'éther élue le reste des alcools intermédiaires n'ayant pas réagi (21 mg).

L'hydrocarbure 126 est recristallisé dans le mélange acétone-éther et identifié à un échantillon authentique par son point de fusion ($F = 104,5 - 106^\circ$), son point de fusion de mélange ($F = 104-106,5^\circ\text{C}$) et son $\alpha_D : +2,3^\circ$ ($c = 0,32$)

Litt. $\alpha_D = 1^\circ 4$ (64).

- 1) A. LABLACHE-COMBIER, J. LEVISALLES, J.P. PETE et H. RUDLER,
Bull. Soc. chim., 1963, p. 1689
- 2) I. MALUNOWICZ, Bull. Acad. Polon. Sci., Série Sci. chim.,
1962, 10, 311
- 3) G.R. CHAUDRY, T.G. HALSALL et E.R.H. JONES,
J. chem. Soc., 1961, p. 2725
- 4) N.F. SIGG et C. TAMM,
Helv. chim. Acta, 1960, 43, 1402
- 5) A. FURST et P.A. PLATTNER,
Helv. chim. Acta, 1949, 32, 275
- 6) A. FURST et R. SCOTONI,
Helv. chim. Acta, 1953, 36, 1332 et 1410
- 7) J. SMIDLIN et A. WETTSTEIN,
Helv. chim. Acta, 1953, 36, 1241
- 8) J. FRIED et E.F. SABO,
J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 1455
R.F. HIRSCHMANN, R. MILLER, J. WOOD et R.E. JONES,
J. amer. chem. Soc., 1956, 78, 4956
J. FRIED et E.F. SABO,
J. amer. chem. Soc., 1957, 79, 1131
- 9) D. TAUB, R.D. HOFFSOMMER et N.L. WENDLER,
J. amer. chem. Soc., 1957, 79, 1452
- 10) K. BOWDEN, I.M. HEILBRON, E.R.H. JONES et B.C.L. WEEDON,
J. chem. Soc., 1946, p. 39
- 11) E.J. COREY, Experientia, 1953, 9, 329
J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 175
- 12) A.S. VENDE, Tetrahedron Letters, 1959, 14, 13
N.L. ALLINGER, H.M. BLATTER, M.A. DA ROOGE et L.A. FREIBERG,
J. org. Chem., 1961, 26, 2550

- 13) R.B. GABBARD et E.V. JENSEN,
J. org. Chem., 1958, 23, 1406
- 14) H.C. BROWN et C.P. GARG,
J. amer. chem. Soc., 1961, 83, 2952
- 15) H.J. RINGOLD, H. LAWRENCE et J.M.H. GRAVES,
J. amer. chem. Soc., 1964, 86, 4510
- 16) S.P. BAKSI et E.E. TURNER,
J. chem. Soc., 1961, p. 169
W.G. DAUBEN, R.A. MICHELI et J.F. EASTHAM,
Helv. chim. Acta, 1952, 74, 3852
- 17) H.R. HENBEST et T.I. WRIGLEY,
J. chem. Soc., 1957, p. 4765
- 18) I. MALUNOWICZ, J. FAJKOS et F. SORM,
Coll. czech. chem. Comm., 1960, 25, 1359
- 19) P.D. KLINSTRÄ et R.E. COUNSELL,
J. Med. Pharm. Chem., 1962, 5, 1216
- 20) J.A. EDWARDS, H.J. RINGOLD et C. DJERASSI,
J. amer. chem. Soc., 1960, 82, 2318
J.S. MILLS, A. BOWERS, C. DJERASSI et H.J. RINGOLD,
J. amer. chem. Soc., 1960, 82, 3399
- 21) R.E. COUNSELL et P.D. KLIMSTRÄ,
U.S. P. 3104, 244 (1963)
Chem. Abstr., 1964, 60, 3042d
- 22) J.A. HOGG, G.B. SPERO, J.L. THOMPSON, B.J. MAGERLEIN,
W.P. SCHNENIDER, D.H. PETERSON, O.K. SEBEK, H.C. MURRAY,
J.C. BABCOCK, R.L. PEDERSON et J.A. CAMPBELL,
Chem. and Ind., 1958, p. 1002
- 23) N.L. ALLINGER, M.A. DA ROOGHE, M.A. MILLER et B. WAEGELL,
J. org. Chem., 1963, 28, 780
- 24) D.R. DAVIS, R.P. LUTZ et D.J. ROBERTS,
J. amer. chem. Soc., 1961, 83, 246

- 25) A.D. CROSS et P.W. LANDIS,
J. amer. chem. Soc., 1962, 84, 3784
A.D. CROSS, J. amer. chem. Soc., 1962, 84, 1736
A.D. CROSS et P.W. LANDIS,
J. amer. chem. Soc., 1964, 86, 4005
A.D. CROSS, J. amer. chem. Soc., 1964, 86, 4011
- 26) N.L. ALLINGER et H.M. BLATTER,
J. org. Chem., 1962, 27, 1523
- 27) J. EDWARDS et H.J. RINGOLD,
J. amer. chem. Soc., 1959, 81, 5262
- 28) J.C. JACQUESY et J. LEVISALLES,
Bull. Soc. chim., 1962, p. 1866
- 29) L.F. FIESER et X.A. DOMINGUEZ,
J. amer. chem. Soc., 1953, 75, 1704
L.F. FIESER et W.Y. HUANG,
J. amer. chem. Soc., 1953, 75, 4837
- 30) E.J. COREY, J. amer. chem. Soc., 1953, 75, 4832
- 31) A.B. DEVINE et R.E. LACK,
J. chem. Soc., 1966, p. 1902
- 32) J.W. BLUNT, M.P. HARTSHORN et D.N. KIRK,
Chem. Comm., 1966, 6, 160
- 33) W.D. COTTERILL et M.J.T. ROBINSON,
Tetrahedron, 1964, 20, 765
- 34) R.N. JONES, D.A. RAMSAY, F. HERLING et K. DOBRINER,
J. amer. chem. Soc., 1952, 74, 2828
- 35) E.G. CUMMINS et J.C. PAGE,
J. chem. Soc., 1957, p. 3847
- 36) C. DJERASSI et T. NAKANO,
Chem. and Ind., 1960, p. 1385
T. NAKANO, M. HASEGAWA et C. DJERASSI,
Japan Chem. and Pharm. Bull., 1963, 11, 465

- 37) N.L. ALLINGER, J. CHOW TAI et M.A. MILLER,
J. amer. chem. Soc., 1966, 88, 4495
- 38) E.M. KOSOWER, G. WU et T.S. SORENSEN,
J. amer. chem. Soc., 1961, 83, 3147
- 39) L. PAULING, The nature of the Chemical bond, 3ème édition
Cornell University Press, Ithaca, New York,
1960, p. 260
- 40) E.J. BAILEY, D.H.R. BARTON, J. ELKS et J.F. TEMPLETON,
J. chem. Soc., 1962, p. 1578
- 41) B. LACOUME, Thèse, NANCY, 1965, p. 100 et 103
- 42) R.C. COOKSON, J. chem. Soc., 1954, p. 282
- 43) C. DJERASSI et W. KLYNE,
J. amer. chem. Soc., 1957, 79, 1506
- 44) E. ELIEL, N.L. ALLINGER, S.J. ANGYAL et G.A. MORRISN,
Conformational Analysis, Interscience
Publishers, 1965, p. 165
- 45) L. VELLEZ, M. LEGRAND et M. GROSJEAN,
Optical Circular Dichroism
Academic Press Inc., New York and London,
1965, p. 11
- 46) A. LEO et F.H. WESTHEIMER,
J. amer. chem. Soc., 1952, 74, 4383
G.F.E. GRAHAM et F.H. WESTHEIMER,
J. amer. chem. Soc., 1958, 80, 3030
- 47) J. ROČEK et J. KRUPICKA,
Coll. czech. chem. Comm., 1958, 23, 2068
J. ROČEK, Coll. Czech. chem. Comm., 1960, 25, 1052
- 48) W. MOFFITT, R.B. WOODWARD, W. KLYNE et C. DJERASSI,
J. amer. chem. Soc., 1961, 83, 4013
- 49) C. DJERASSI, N. FINCH et R. MAULI,
J. amer. chem. Soc., 1959, 81, 4997

- 50) C. DJERASSI, J. OSIECKI, R. RINICKER et B. RINICKER,
J. amer. chem. Soc., 1958, 80, 1216
C. DJERASSI, I. FORNAGUERA et O. MANCERA,
J. amer. chem. Soc., 1959, 81, 2383
- 51) M. KARPLUS, J. chem. Phys., 1959, 30, 11
- 52) K.L. WILLIAMSON et W.S. JONASON,
J. amer. chem. Soc., 1961, 83, 4623
- 53) A. NICKON.M.A. CASTLE, R. HARADA, C.E. BERKOFF et W.O.WILLIAMSON,
J. amer. chem. Soc., 1963, 85, 2185
- 54) A. SAIKA et C.P. SCHLICHTER,
J. chem. Phys., 1954, 22, 826
- 55) J.C. JACQUESY et J.LEVISALLES,
Bull. Soc. chim., 1965, p. 1538
A. LABLACHE-COMBIER, B. LACOUME et J. LEVISALLES,
Bull. Soc. chim., 1965, p. 2595
- 56) H. KWART et P.S. FRANCIS,
J. amer. chem. Soc., 1959, 81, 2116
- 57) R. STEWART et D.G. LEE,
Canad. J. Chem., 1964, 42, 439
- 58) L.M. JACKMAN, Applications of Nuclear Magnetic Resonance
Spectroscopy in organic chemistry,
Pergamon, Londres, 1959
- 59) F.A. BOVEY, E.W. ANDERSON, E.P. HOOD et R.L. KORNEGAY,
J. chem. Phys., 1964, 40, 3099
- 60) E. ELIEL, N.A. ALLINGER, S.S. ANGYAL et G.A. MORRISON,
Conformational Analysis, Intersciences
Publishers, 1965, p. 44
- 61) D.H.R. BARTON, D.A. LEWIS et J.F. Mc GHEE,
J. chem. Soc., 1957, p. 2907
- 62) R.J. ABRAHAM et J.S.E. HOLKER,
J. chem. Soc., 1963, p. 806

- 63) R. JACQUESY, Thèse, NANCY, 1966, p. 28
- 64) J. LEVISALLES et J.P. PETE,
Bull. Soc. chim., 1967, p. 3747
- 65) J. BOONE, B.R. BROWN, A. ROBERTS et A.M.S. WHITE,
J. chem. Soc., 1960, p. 1406
- 66) B. LACOUME et J. LEVISALLES,
Bull. Soc. chim., 1964, p. 2245
B. LACOUME et J. LEVISALLES,
Bull. Soc. chim., 1965, p. 2602
- 67) P. FRANCOIS et J. LEVISALLES,
Bull. Soc. chim., 1968, p. 318
- 68) F. FEIGL, Sopt tests in organic analysis, Elsevier,
Amsterdam, 1966, p. 74
- 69) B. LACOUME, Thèse, NANCY, 1965, p. 65
- 70) M. AVARO, Thèse, NANCY, 1968
- 71) H.M. KISSMAN, A.M. SMALL et M.J. WEISS,
J. amer. chem. Soc., 1959, 81, 1262
J. amer. chem. Soc., 1960, 82, 2312
- 72) A.H. NATHAN, J.C. BABCOCK et J.A. HOGG,
J. org. Chem., 1959, 24, 1395
A.H. NATHAN, B.J. MAGERLEIN et J.A. HOGG,
J. org. Chem., 1959, 24, 1517
- 73) S. NAKANISHI, K.I. MORITA et E.V. JENSEN,
J. amer. chem. Soc., 1959, 81, 5259
- 74) A.G. GOLDKAMPF, J. Med. Pharm. Chem., 1962, 5, 1176
- 75) DU PONT DE NEMOURS,
Chem. Abstr., 1967, 66, 65759
S. ANDREADES et G.A. BOOWELL,
Chem. Abstr., 1967, 67, 82333
- 76) H.B. HENBEST et T.I. WRIGLEY,
J. chem. Soc., 1957, p. 4765

- 77) J.A. EDWARDS, H.J. RINGOLD et C. DJERASSI,
J. amer. chem. Soc., 1960, 82, 2318
J.S. MILLS, A. BOWERS, C. DJERASSI et H.J. RINGOLD,
J. amer. chem. Soc., 1960, 82, 3399
- 78) E. BERGMANN et S. COHEN,
J. chem. Soc., 1958, p. 2261
E. CHERBULIEZ, A. YAZGI et J. RABINOWITZ,
Helv. chim. Acta, 1960, 43, 1135
- 79) J.V. KARABINOS et J.J. HAZDRA,
J. org. Chem., 1962, 27, 3308
- 80) G. ARANDA et J. JULLIEN,
Bull. Soc. chim., 1965, p. 1890
G. ARANDA, J. JULLIEN et J.A. MARTIN,
Bull. Soc. chim., 1966, p. 2850
- 81) I.L. KNOUNYANTS, Dokl. Akad. Nauk. S.S.R.R., 1947, 55, 223
I.L. KNOUNYANIS, O.V. KILDISHEVA et I. P. PETROV,
Zh. obshch. Khim, 1949, 19, 101
- 82) G. FARGES et A. KERGOMARD,
Bull. Soc. chim., 1963, p. 51
- 83) E.M. HICKS Jr., C.J. BERG et E.S. WALLIS,
J. biol. Chem., 1946, 162, 645
- 84) N.B. HANNAY et C.P. SHYTA,
J. amer. chem. Soc., 1946, 68, 171
- 85) KILPATRICK et T.J. LEWIS,
J. amer. chem. Soc., 1956, 78, 5186
- 86) V. GUTMANN et M. BAAZ,
Angew. Chemie, 1959, 71, 57
- 87) R.F.W. BADER et W.H. HENNEKER,
J. amer. chem. Soc., 1966, 88, 280
- 88) J.A. MARTIN, Thèse, ORSAY, 1967
- 89) J. JULLIEN, J.A. MARTIN et R. RAMANDIN,
Bull. Soc. chim., 1964, p. 171

- 90) L.D. HALL et J.F. MANVILLE,
Chem. and Ind., 1965, 23, 991
- 91) G.E. CADY, J. amer.chem. Soc., 1934, 56, 1431
- 92) D.G. MARTIN et F. KAGAN,
J. org. chem., 1962, 27, 3164
- 93) J.A. MARTIN, M. CHAUVIN et J. LEVISALLES,
Tetrahedron Letters, 1966, 25, 2879
- 94) C. F. SHOPPEE et S.C. SHARMA,
J. chem. Soc., C, 1967, p. 2385

TABLE DES MATIERES

	Page
<u>INTRODUCTION</u>	1
<u>CHAPITRE I</u>	
A - Méthodes Physiques	2
B - Méthode de fluoration	14
FORMULES RELATIVES AU CHAPITRE I	19
<u>CHAPITRE II : DERIVES DU (5α) CHOLESTANE</u>	
SERIE FLUOREE EN C-2	22
Conformation des fluorhydrines et de leurs acétates	24
Conformation des fluoro cétones - Equilibrage	30
Stéréochimie de l'ouverture de l'époxy-2 α , 3 α (5 α) cholestane	39
SERIE FLUOREE EN C-3	41
Conformation des fluorhydrines et de leurs acétates	43
Conformation des fluoro cétones - Equilibrage	49
Stéréochimie de l'ouverture de l'époxy-2 β , 3 β (5 α) cholestane	54
CONCLUSION	55
FORMULES RELATIVES AU CHAPITRE II	56
<u>CHAPITRE III : DERIVES DU DIMETHYL (5α) CHOLESTANE</u>	
SERIE FLUOREE EN C-2	59
Conformation des fluorhydrines et de leurs acétates	60
Conformation des fluorocétones - Equilibrage	68
Stéréochimie de l'ouverture de l'époxy-2 α , 3 α diméthyl-4,4 (5 α) cholestane	73
Conclusion	74

FORMULES RELATIVES A LA SERIE FLUOREE EN C-2	75
SERIE FLUOREE EN C-5	

Détermination de la position et de la configuration du fluor	78
--	----

Conformation des fluorhydrines et de leurs acétates	81
---	----

Conformation de la fluoro cétone	83
----------------------------------	----

Stéréochimie de l'ouverture de l'époxy-2 β , 3 β diméthyl-(4,4) (5 α) cholestane	83
--	----

Conclusion	85
------------	----

FORMULES RELATIVES A LA SERIE FLUOREE EN C-5	86
--	----

CONCLUSION

PARTIE EXPERIMENTALE

GENERALITES	88 bis
-------------	--------

DERIVES DU (5 α) CHOLESTANE	89
-------------------------------------	----

DERIVES DU DIMETHYL (5 α) CHOLESTANE	106
--	-----

Deuxième thèse : proposition donnée par la Faculté

DECARBONYLATION PAR LES COMPLEXES

DU RHODIUM

Vu et approuvé et permis d'imprimer

Nancy, le 18 mars 1968

Le Doyen de la Faculté des Sciences de NANCY

J. AUBRY

